



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Insuffisance rénale aiguë communautaire secondaire à des
médicaments chez les personnes âgées: un événement
multifactoriel**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 05 décembre 2019 à 18h
au Pôle Formation
Par Alexandre SERVAIS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric BOULANGER

Assesseurs :

Madame le Docteur Mathilde DAMBRINE

Madame le Docteur Marie FRIMAT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ARA-2	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
AS	Alexandre SERVAIS
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ET	Écart type
EIM	Effet indésirable lié à un médicament
HTA	Hypertension artérielle
ICC	Insuffisance Cardiaque Chronique
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
JBB	Pr Jean Baptiste BEUSCART
LR	Laurine ROBERT
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration

Table des matières

Résumé	5
Introduction	7
A. Physiologie rénale	7
1. Le néphron	7
2. Le débit de filtration glomérulaire	9
B. Le vieillissement rénal	11
C. Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé	12
D. Justification de l'étude	12
Population et méthode	14
A. Type d'étude	14
B. Liens d'intérêts	14
C. Ethique	14
D. Critères d'inclusion et d'exclusion	14
E. Collecte des données	16
F. Relecture experte de chaque événement d'IRA	17
1. Facteurs prédisposants et précipitants.....	17
2. Médicaments	18
3. Analyse de l'imputabilité des médicaments.....	19
4. Etude du caractère inapproprié des prescriptions.....	20
5. Etude de l'évitabilité des événements	21
G. Analyse statistique	21
Résultats	22
A. Caractéristiques des IRA acquises à domicile	22
B. L'IRA secondaire à un médicament acquise à domicile	23
C. IRA acquise à domicile : un événement multifactoriel	24
D. Évitéabilité des IRA acquises à domicile secondaires à un médicament	25
E. Caractère inapproprié des médicaments incriminés dans les IRA acquises à domicile	26
Discussion	28
Conclusion	33
Références bibliographiques	34
Annexes	37

Résumé

Contexte : L'insuffisance rénale aiguë communautaire est un effet indésirable fréquent et grave, lié aux médicaments particulièrement chez les personnes âgées. L'association de médicaments et d'autres facteurs de risques d'IRA a été peu étudiée.

Objectifs : L'objectif de cette étude était d'identifier les IRA communautaires secondaires à des médicaments chez les personnes âgées, et de décrire leur association avec d'autres facteurs de risque afin d'évaluer l'évitabilité de l'IRA communautaire.

Méthodes : Nous avons conduit une étude de cohorte, rétrospective, mono centrique, dans un hôpital général du nord de la France, sur une période de 2 ans. Une détection automatique identifiait les IRA (selon les critères KDIGO) parmi les 4 767 séjours hospitaliers éligibles de patients âgés de 75 ans ou plus. Deux experts indépendants ont examiné tous les événements d'IRA communautaires détectés afin d'évaluer l'imputabilité du médicament (échelle de Naranjo), identifier le caractère inapproprié des prescriptions (critères STOPP), évaluer l'évitabilité de l'événement IRA communautaire (critères de Hallas), et identifier d'autres facteurs de risques pour les IRA communautaires pour évaluer le caractère multifactoriel.

Résultats : Les experts ont confirmé 713 IRA communautaires (15,0% des séjours hospitaliers éligibles) et ont jugé que 420 (58,9%) étaient secondaires à un médicament. Un événement multifactoriel (i.e. la présence d'au moins un médicament avec un facteur précipitant) a été retrouvé dans 63,3% des IRA communautaires secondaires à un médicament. Les experts ont considéré que 66,9% des IRA communautaires secondaires à un médicament étaient évitables principalement en relation avec une cause multifactorielle. Parmi les prescriptions,

seules 67 (10,0%) ont été jugées potentiellement inappropriées.

Conclusion : Les IRA communautaires secondaires à un médicament sont fréquemment des évènements multifactoriels chez les patients âgés hospitalisés et leur prévention pourrait consister en une réévaluation des traitements potentiellement néphrotoxiques au cours d'une maladie intercurrente.

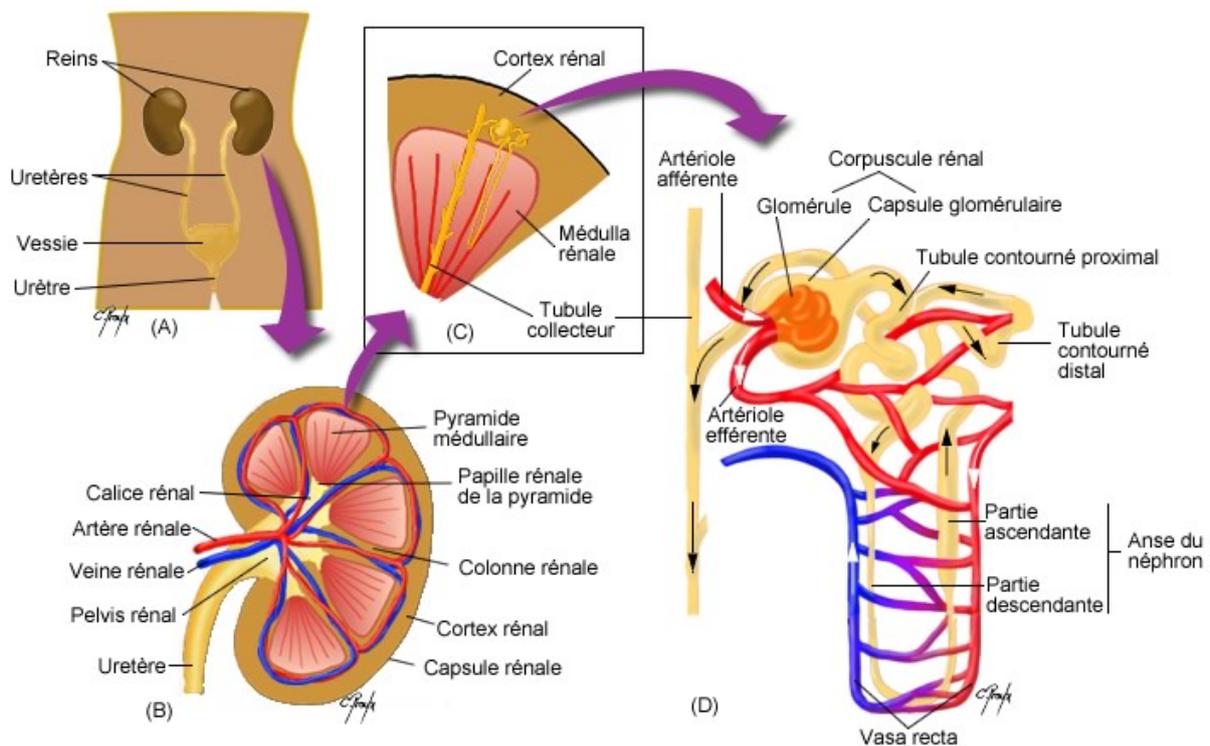
Introduction

A. Physiologie rénale (1)

1. Le néphron

Le néphron constitue l'élément fonctionnel du rein. Chaque rein possède entre 400 et 800 000 néphrons. Un néphron se compose d'un glomérule et d'un tubule. Le glomérule sert de filtre pour les différents constituants du plasma (amenés par les capillaires glomérulaires qui viennent au contact de la membrane glomérulaire) et permet de former une urine primitive. Cette urine primitive passe ensuite le long du tubule où elle va subir différentes modifications en fonction des besoins de l'organisme pour former l'urine définitive. Ces échanges sont modulés grâce à des hormones et médiateurs d'origine systémiques ou locaux. Cette fonction, permet au rein de jouer un rôle dans l'homéostasie du milieu intérieur (figure 1).

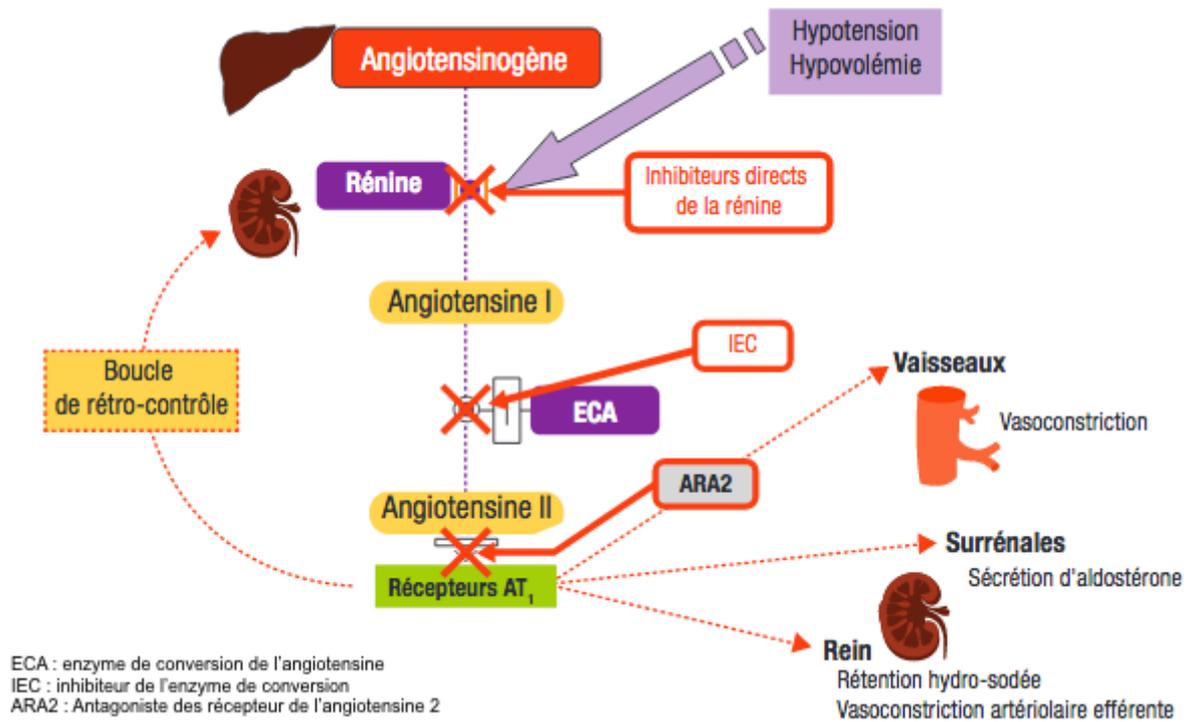
Figure 1 : Structure rénale (2)



Le rein a donc une fonction exocrine par la production de l'urine primitive, mais aussi une fonction endocrine. Il joue notamment un rôle :

- Dans la production de la forme active de la vitamine D ($1,25(\text{OH})_2$ -vitamine D_3) par les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique. Elle permet d'absorber le calcium au niveau digestif et rénal ainsi que le phosphate au niveau rénal.
- Dans la production de l'érythropoïétine (EPO) par les cellules interstitielles péri tubulaires fibroblastiques en réponse à l'hypoxie tissulaire. Elle permet de stimuler la production de globules rouges au niveau de la moelle osseuse.
- Au sein du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) en sécrétant la rénine. La sécrétion de rénine se fait au niveau de l'appareil juxta glomérulaire en fonction de la volémie. L'hypotension ou l'hypovolémie entraînent une hypoperfusion rénale. S'en suit une sécrétion de rénine modifiant l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I, lui-même modifié par l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. L'angiotensine II active la vasoconstriction, la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales, la rétention hydro-sodée au niveau rénal et la vasoconstriction de l'artériole efférente rénale. Certains médicaments largement utilisés dans la clinique peuvent directement inhiber le SRAA (HTA, insuffisance cardiaque, néphropathie évolutive) (figure 2).

Figure 2 : Médicaments inhibant le SRAA (3)



- Dans la production de l'endothéline (puissant vasoconstricteur), de prostaglandines (rôle au niveau de l'hémodynamique rénale et des transports tubulaires), de facteurs de croissance (*Epidermal Growth Factor*, HGF, IGF-1).
- Dans le système kinine - kallibréine rénal : les kinines sont vasodilatatrices et augmentent le débit sanguin rénal.
- Dans le catabolisme des hormones peptidiques au niveau des cellules tubulaires.

2. Le débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le reflet de la fonction rénale. Son estimation repose, entre autre, sur la valeur de la créatinémie. Plus la fonction rénale est altérée, plus la créatinémie est élevée.

La valeur de la créatinémie plasmatique dépend aussi de la production

musculaire de créatinine. Il est donc difficile de déterminer, pour un individu donné, le caractère normal ou anormal d'une valeur de créatinine. Par exemple, un individu ayant une masse musculaire importante peut avoir une valeur de créatininémie élevée sans pour autant avoir d'altération de sa fonction rénale. A l'inverse, un individu avec une anorexie mentale peut avoir une créatininémie normale avec une insuffisance rénale.

L'estimation du DFG se base aujourd'hui sur deux formules différentes :

- La formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) simplifiée (2006) ;
- La formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration) (2009).

Ces deux formules estiment le DFG en fonction de la surface corporelle (exprimée en mL/mn/1,73m²). Elles prennent en considération le sexe, l'âge, la créatininémie et l'ethnie du patient. On utilise l'une ou l'autre en fonction de la méthode de dosage de la créatinémie plasmatique (CKD-EPI si méthode enzymatique, MDRD si méthode colorimétrique). La formule de Cockcroft est quant à elle peu précise pour les patients de plus de 75 ans et ne doit plus être utilisée.

B. Le vieillissement rénal

Le vieillissement rénal résulte de mécanismes intrinsèques d'ordre génétique et extrinsèques liés aux facteurs environnementaux et aux comorbidités (hypertension artérielle, obésité, diabète, traitements néphrotoxiques).

Ce vieillissement n'a pas de conséquence visible en situation « normale » mais limite les possibilités de régulation des reins en cas de survenue d'événement aigu et majore donc le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë (voir tableau 1).

Tableau 1 : conséquences du vieillissement rénal (4)

	Mécanismes	Conséquences
Eau	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité de concentration des urines diminuée • Diminution de la soif (altération des osmorécepteurs) • Capacité de dilution des urines diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du risque d'hypermnatrémie : <ul style="list-style-type: none"> – en cas de restriction de l'accès à l'eau (vieillard hémiplegique, canicule...) • Augmentation du risque d'hyponatrémie : <ul style="list-style-type: none"> – en cas d'augmentation brutale des apports hydriques, – en cas de traitement médicamenteux, diurétique ou psychotrope
Sodium	Réponse rénale retardée en cas de modifications rapides des apports	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'hypovolémie en cas de réduction des apports, pertes sodées, diurétiques...) OU • Risque de surcharge hydrosodée en cas d'apports excessifs de sodium
Potassium	Diminution de l'excrétion urinaire de K secondaire à l'hyporéninisme-hypoaldostéronisme	<ul style="list-style-type: none"> • Hypokaliémie (aggravée par traitement diurétique thiazidique) • Hyperkaliémie (aggravée par la prise d'IEC, ARA2, AINS, diurétiques épargneurs de potassium)
Calcium	Carence en vitamine D fréquente	Hypocalcémie, hyperparathyroïdie secondaire

SRAA = système rénine-angiotensine-aldostérone ;

ARA2 = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Le débit de filtration glomérulaire diminue donc dès l'âge adulte de l'ordre de

0,7 mL/mn/an et de 10 mL/mn/décennie après 40 ans (4).

C. Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë augmente exponentiellement avec l'âge. Certaines étiologies sont plus fréquentes chez le sujet âgé (voir tableau 2).

Tableau 2 : Principales étiologies de l'IRA chez le sujet âgé (4)

Type d'IRA	Contexte et diagnostic
• IRA fonctionnelles	• Signes d'hypovolémie, insuffisance cardiaque, prise d'IEC, ARA2, AINS, diurétiques
• IRA néphrotoxiques	• AINS, produits de contraste iodés, aminosides, anticancéreux (cisplatine...)
• IRA par obstacle	• Échographie (adénome ou cancer prostate, cancers pelviens)
• Myélome	• Radio osseuse, électrophorèse-immunofixation (pic monoclonal sang et/ou urines), myélogramme
• Glomérulonéphrite rapidement progressive*	• Signes extra-rénaux et anticorps anticytoplasme des polynucléaires
• Emboles de cristaux de cholestérol	• Cathétérisme récent, anticoagulants, orteils « pourpres »

* Un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive est une indication urgente à la biopsie rénale et l'âge même avancé ne constitue pas une contre-indication à ce geste diagnostique.

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

D. Justification de l'étude

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une maladie fréquente et grave associée à un risque accru d'hospitalisation ou de décès (5–9). Les patients plus âgés courent un risque plus élevé d'IRA que les patients plus jeunes (10–13), en raison de la prévalence accrue d'insuffisance rénale chronique (IRC), des morbidités cardiovasculaires et de la poly médication. En effet, l'IRA est souvent considérée comme un effet indésirable lié à un médicament (EIM) (14,15), les traitements étant impliqués dans la survenue de 20,0% à 66,0% des IRA (16,17).

L'IRA peut survenir à la fois dans les soins primaires (c'est à dire les IRA acquises à domicile) et en milieu hospitalier (c'est à dire les IRA acquises à l'hôpital). Les IRA acquises à domicile représentent 54,5% à 79,4% des cas d'IRA (18–21). La détection et la prévention de l'IRA acquise à domicile sont importantes car les taux de mortalité associés à l'IRA acquise à domicile sont de 25% à 30 jours et de 45% à 3 ans (7,8). La prévention vise principalement à améliorer la prescription médicamenteuse sur ordonnance et à renforcer la surveillance (16), 59,9% à 72,0% des IRA acquises à domicile étant secondaires à un médicament (20,22).

Les médicaments ne sont pas les seuls facteurs de risque d'IRA et de nombreux facteurs précipitants peuvent contribuer à l'apparition de l'IRA (6,10,23). Cependant, les facteurs de risque d'IRA étaient le plus souvent évalués indépendamment par des analyses multivariées (24–26). Cette approche ne permet pas de décrire d'association entre médicaments et d'autres facteurs déclenchants de l'IRA. Une étude réalisée en Angleterre et en Écosse a montré un effet cumulatif des facteurs de risque pour l'IRA (23). De tels résultats ont un impact important sur les stratégies de prévention des EIM. Mais une analyse précise des médicaments impliqués dans l'apparition des IRA acquises à domicile avec des outils validés et leur relation avec d'autres facteurs de risques n'a pas été effectuée.

L'objectif de notre étude était d'identifier avec précision l'IRA acquise à domicile secondaire à un médicament chez les patients âgés et de décrire leur association avec d'autres facteurs de risques afin d'évaluer l'évitabilité de l'IRA acquise à domicile.

Population et méthode

A. Type d'étude

Cette étude de cohorte mono-centrique, rétrospective, observationnelle a été réalisée dans un centre hospitalier général de la région des Hauts de France.

Notre analyse s'est basée sur les séjours d'un centre hospitalier entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2013 (29 970 au total), dans les services de médecine et de chirurgie.

Dans ce contexte, des outils d'évaluation du lien de causalité sont recommandés pour la validation de cas individuels afin d'identifier les facteurs de risque combinés pour les IRA acquises à domicile. L'étude n'avait pas pour objectif de mener des études pharmaco-épidémiologiques ou épidémiologiques sur les IRA acquises à domicile (par exemple, le taux de mortalité ou la durée de séjour en hospitalisation n'ont pas été estimés).

B. Liens d'intérêts

L'auteur ne déclare aucun lien d'intérêt.

C. Ethique

Toutes les données ont été anonymisées. L'étude a été enregistrée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (numéro de référence 1487204 et V1a0335797v) et approuvée par le comité local de protection des personnes (CPP) en janvier 2008.

D. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'IRA a été définie à partir de la classification Kidney Disease Improving

Global Outcome (KDIGO) (voir tableau 4). Dans cette définition, l'IRA est définie comme une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dL en 48h (pour une créatinine sérique de base <1,2 mg/dL) ou une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 1,5 fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours.

Tableau 4 : Critères utilisés pour définir l'IRA selon les critères KDIGO :

<i>Stade</i>	<i>Créatinine plasmatique*</i>
1	1,5-1,9 fois la valeur de base OU ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 μmol/l) d'augmentation **
2	2,0-2,9 fois la valeur de base
3	3,0 fois la valeur de base OU Augmentation de la créatinine sérique ≥ 0,4 mg/dl (≥ 353,6 μmol/l) OU Mise en route d'une épuration extra rénale OU Pour les patients < 18 ans, diminution du DFG en dessous de 35 ml/min par 1,73m ²

* les données sur le débit urinaire n'étant pas disponibles, nous n'avons pas tenu compte de ce paramètre dans le diagnostic de l'IRA

** ce critère a été utilisé uniquement si la créatinine sérique était < 1,2 mg/dl

L'IRA a ensuite été définie comme « acquise à domicile » si l'augmentation de la créatinine sérique était observée au cours des premières 48 heures d'hospitalisation (7,19). Cette approche pouvait omettre les IRA débutant à domicile chez des patients présentant un taux de créatinine sérique élevé à l'admission à l'hôpital. L'IRA a donc été secondairement définie comme « acquise à domicile » si une diminution de la créatinine sérique était observée pendant le séjour hospitalier et si la valeur de la créatinine sérique à l'admission était supérieure à la valeur la plus faible au cours du séjour hospitalier. Plusieurs exemples d'inclusion ou d'exclusion sont illustrés dans la partie Annexe (Figure-S1).

Seuls les séjours de patients âgés de 75 ans ou plus, d'une durée d'au moins

48h et avec au moins 2 valeurs de créatinine sérique (dont une à l'admission) étaient éligibles pour l'étude.

Tous les événements d'IRA étaient automatiquement détectés selon ces critères et ensuite examinés par les deux experts indépendants (LR, AS). Les critères d'exclusion des événements d'IRA étaient les suivants : 1) détection automatique erronée ; 2) données manquantes (concernant les médicaments prescrits, les diagnostics ou les résultats de laboratoire).

La méthode du Kappa de Cohen a été utilisée pour mesurer le degré d'accord entre les deux experts lors de la validation des événements. Le résultat de ce Kappa de Cohen était de 0,87, correspondant à un accord quasi parfait (défini par convention comme une valeur comprise entre 0,81 et 0,99). Tout désaccord a été résolu par discussion et consensus. Un troisième expert (JBB) était disponible si besoin.

E. Collecte des données

Pour chaque séjour hospitalier, les informations suivantes ont été extraites:

- Les données administratives (âge, sexe, etc.),
- Les courriers médicaux anonymisés et les rapports en texte libre des soins hospitaliers (27).
- Les résultats de laboratoire (selon la terminologie du Comité de la Nomenclature, Propriétés et Unités (C-NPU) (28),
- Les codes diagnostics (selon la 10^{ème} version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) (29)),
- Les médicaments administrés pendant le séjour (selon la terminologie

Anatomique Thérapeutique et Chimique(ATC) (30)),

F. Relecture experte de chaque événement d'IRA

Deux examinateurs indépendants (LR, AS) ont analysé tous les événements d'IRA en utilisant le logiciel ADE-Scorecards®. Ce dernier outil a été développé dans le cadre du projet européen « Patient Safety through Intelligent Procedures in medication » (PSIP) (c'est à dire la Sécurité des Patients par des procédures intelligentes en thérapeutique médicamenteuse). Le logiciel ADE-Scorecards® centralise les données disponibles pour chaque séjour (données administratives, résultats de laboratoire, données diagnostiques, prescriptions médicamenteuses et observations médicales libres) (31,32). Cet outil a été utilisé pour extraire les données, comme détaillé ci-dessus. Seuls les facteurs de risque bien connus ont été extraits, étant donné que le but de cette étude n'était pas d'en trouver de nouveaux.

Les IRA obstructives ont été exclues de l'analyse des médicaments car les examinateurs ont jugé que les médicaments étaient des facteurs secondairement impliqués dans l'apparition de ce type d'IRA, même si le score de Naranjo était supérieur ou égal à 1.

Ensuite, les examinateurs ont étudié le lien de causalité entre les médicaments et l'IRA, le caractère approprié ou non de la prescription, et l'évitabilité de l'événement.

Tout désaccord était résolu par des discussions et consensus. Un troisième expert (JBB) a arbitré au besoin.

1. Facteurs prédisposants et précipitants

Les facteurs prédisposants d'IRA pris en compte dans cette étude étaient :

l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance rénale chronique (IRC), le diabète, l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) (6,10,19,20,23). Ces derniers étaient identifiés soit dans une lettre de sortie ; soit dans les codes diagnostiques (CIM-10) L'IRC devait être définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60mL/mn selon les critères CKD-EPI (33,34).

Les facteurs précipitants pris en compte dans cette étude étaient : l'infection, l'insuffisance cardiaque aiguë, la déshydratation, la chirurgie, la rhabdomyolyse, l'ascite secondaire à une cirrhose. Ces derniers étaient identifiés soit dans une lettre de sortie ; soit dans les codes diagnostique (CIM-10). Les facteurs de risques devaient être présents à l'admission et avant la survenue de l'IRA (6,10,19,20,23).

Les facteurs prédisposants et précipitants ont été sélectionnés à partir d'une liste prédéfinie de facteurs décrits dans la littérature

2. Médicaments

Les médicaments ont été choisis après une revue de la littérature. Les médicaments connus comme pourvoyeurs potentiels d'IRA et pris en compte dans l'étude étaient : les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine de type 2 (ARA 2), les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques, les diurétiques épargneurs potassiques, les AINS, les chimiothérapies et les aminosides (6,16,17,23,35). Les codes ATC correspondants ont été détaillés dans le tableau S-2 (voir Annexes). Les médicaments étaient pris en compte s'ils étaient pris de manière chronique à domicile, en prenant en compte les lettres de sortie d'hospitalisation et les antécédents des patients, même s'ils n'étaient pas réintroduits lors de l'hospitalisation.

La conciliation médicamenteuse n'était pas effectuée systématiquement dans

cet hôpital au moment de l'étude. Par conséquent, les médicaments administrés le premier jour d'hospitalisation étaient également inclus dans l'étude si les deux experts considéraient que le traitement était pris à domicile. Les experts n'ont pas inclus les médicaments en cas de doute sur leur possible prise à domicile. Les médicaments non disponibles en milieu ambulatoire (aminosides par voie intraveineuse par exemple) n'ont pas été inclus.

3. Analyse de l'imputabilité des médicaments

Le lien de causalité entre le médicament et l'événement IRA a été évalué avec l'échelle de Naranjo (voir Tableau S-3 ci-après) (36). Cette échelle est un outil validé pour étudier le lien de causalité entre un médicament et un événement (37). Un score est attribué à chacun des 10 axes, concernant notamment la relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement étudié, ou la réintroduction et le retrait du médicament. Le score total varie de - 4 à +13 et définit les catégories suivantes : « peu probable » (score ≤ 0), « possible » (score entre 1 et 4), « probable » (score entre 5 et 8), « certain » (score ≥ 9).

Tableau S-3 : Critères de l'échelle de Naranjo pour l'évaluation de la causalité. Un score est attribué à chacun des dix axes.

	Oui	Non	Ne sait pas
1. Existe-t-il des rapports antérieurs étayant cette réaction?	+1	0	0
2. L'effet indésirable apparaît-il après l'administration du médicament suspecté?	+2	-1	0
3. L'effet indésirable s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antagoniste spécifique?	+1	0	0
4. L'effet indésirable réapparaît-il après la ré administration du médicament ?	+2	-1	0
5. Y-a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules provoquer la réaction ?	-1	+2	0
6. L'effet indésirable apparaît-il quand un placebo est donné ?	-1	+1	0
7. Le médicament a-t-il été dosé dans le sang (ou d'autre fluides) à des valeurs connues comme étant toxiques ?	+1	0	0
8. L'effet indésirable est-il plus sévère lorsqu'on augmente la dose du médicament ou au contraire moins sévères lorsqu'on la diminue ?	+1	0	0
9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire après l'exposition au même médicament ou à un médicament similaire ?	+1	0	0
10. L'événement a-t-il été confirmé par des preuves objectives?	+1	0	0

Nous avons considéré que l'IRA était secondaire à un médicament si la catégorie d'imputabilité était « possible », « probable » ou « certain », c'est à dire avec un score de Naranjo ≥ 1 .

Les médicaments choisis ont été analysés indépendamment des autres médicaments des patients (38). Dans cette évaluation, le Kappa de Cohen a permis d'évaluer le degré de l'accord entre les deux experts. La valeur du Kappa était ici de 0,72, indiquant une bonne concordance entre les 2 experts (définie par convention comme une valeur comprise entre 0,6 et 0,8).

4. Etude du caractère inapproprié des prescriptions

Le caractère inapproprié de chaque prescription était axé sur : le mésusage (dose ou durée) ou la surconsommation des médicaments.

Pour cela, l'évaluation s'est basée sur les critères STOPP « Screening Tool of Older People Prescriptions » v.2 (critères STOPP) (39). Les critères STOPP sont explicites, car ils sont basés sur des données diagnostique et/ou de prescription et

ne nécessitent pas d'expertise supplémentaire.

5. Etude de l'évitabilité des événements

L'évitabilité des événements a été étudiée à l'aide des critères de Hallas (40). Ils sont classés en 4 catégories :

- « définitivement évitable » : le traitement médicamenteux est incompatible avec les connaissances actuelles ;
- « possiblement évitable » : la prescription n'est pas erronée, mais l'événement aurait pu être évité avec une lecture critique de l'ordonnance ;
- « Inévitable » : l'événement n'aurait pu être évité par aucun moyen raisonnable, ou constituait un événement imprévisible au cours d'un traitement, conformément aux bonnes pratiques médicales ;
- « non évaluable » : les données pour l'évaluation n'ont pas pu être obtenues ou la preuve était contradictoire.

Les IRA acquises au domicile ont été considérées comme étant multifactorielles si l'analyse des experts retrouvait au moins un médicament avec score NARANJO ≥ 1 et un facteur déclenchant.

G. Analyse statistique

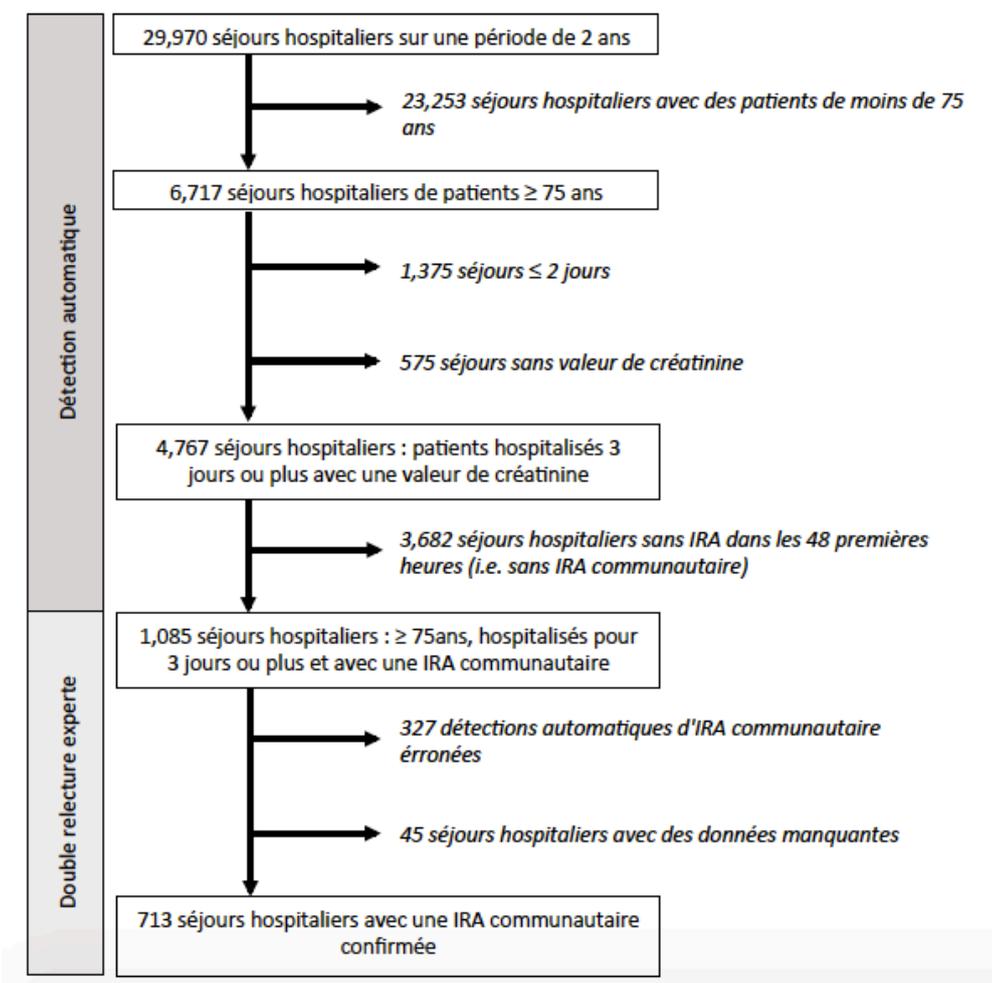
L'analyse statistique et la comparaison des bases de données des deux experts ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.3.3.3). Les variables quantitatives ont été décrites en moyenne et écart type (ET), ou pour les distributions anormales, selon le test de Shapiro Wilk, en médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives ont été décrites en fréquence et en pourcentage.

Résultats

A. Caractéristiques des IRA acquises à domicile

Sur une période de 2 ans, nous avons détecté 4 767 séjours hospitaliers parmi tous les séjours d'au moins deux jours chez des patients hospitalisés de 75 ans ou plus. Après une détection automatique et une double relecture, 713 IRA acquises à domicile ont été confirmées (15.0%). Le processus de sélection est résumé dans la Figure 3 (ci après).

Figure 3: Diagramme représentant la sélection en 2 phases des patients hospitalisés :



La moyenne d'âge des 713 patients hospitalisés était de 84,4 ans (ET 5,4) et 70,7% d'entre eux étaient des femmes.

Les caractéristiques des IRA acquises à domicile sont décrites dans le tableau 3 (ci-après). Les IRA étaient principalement de stade 1 selon les critères KDIGO. L'infection était le facteur précipitant le plus fréquent, identifié dans plus d'un cas sur deux. Les experts ont identifié 31 cas (soit 4,3%) d'IRA obstructives, qui ont été exclues secondairement.

Tableau 3: Caractéristiques des 713 cas d'IRA acquise à domicile confirmés

Caractéristiques	Séjours hospitaliers (N=713)
Age, années (moyenne \pm ET)	84,4 \pm 5,4
Femmes, n (%)	504 (70,7%)
Valeur de créatinine à l'admission, mg/dl (médiane & EQR)	1,4 (1,0;1,9)
Stades de l'IRA selon les critères KDIGO, n (%)	
Stade 1	585 (82,0%)
Stade 2	101 (14,2%)
Stade 3	27 (3,8%)
Facteurs prédisposants, n (%)	
Hypertension artérielle	409 (57,4%)
Diabète	173 (24,3%)
Insuffisance cardiaque chronique	111 (15,6%)
Insuffisance rénale chronique	64 (9,0%)
Facteurs précipitants, n (%)	
Infection	384 (53,9%)
Déshydratation	147 (20,6%)
Insuffisance cardiaque aiguë	64 (9,0%)
Rhabdomyolyse	34 (4,8%)
Chirurgie	8 (1,1%)
Ascites liées à une cirrhose	4 (0,6%)

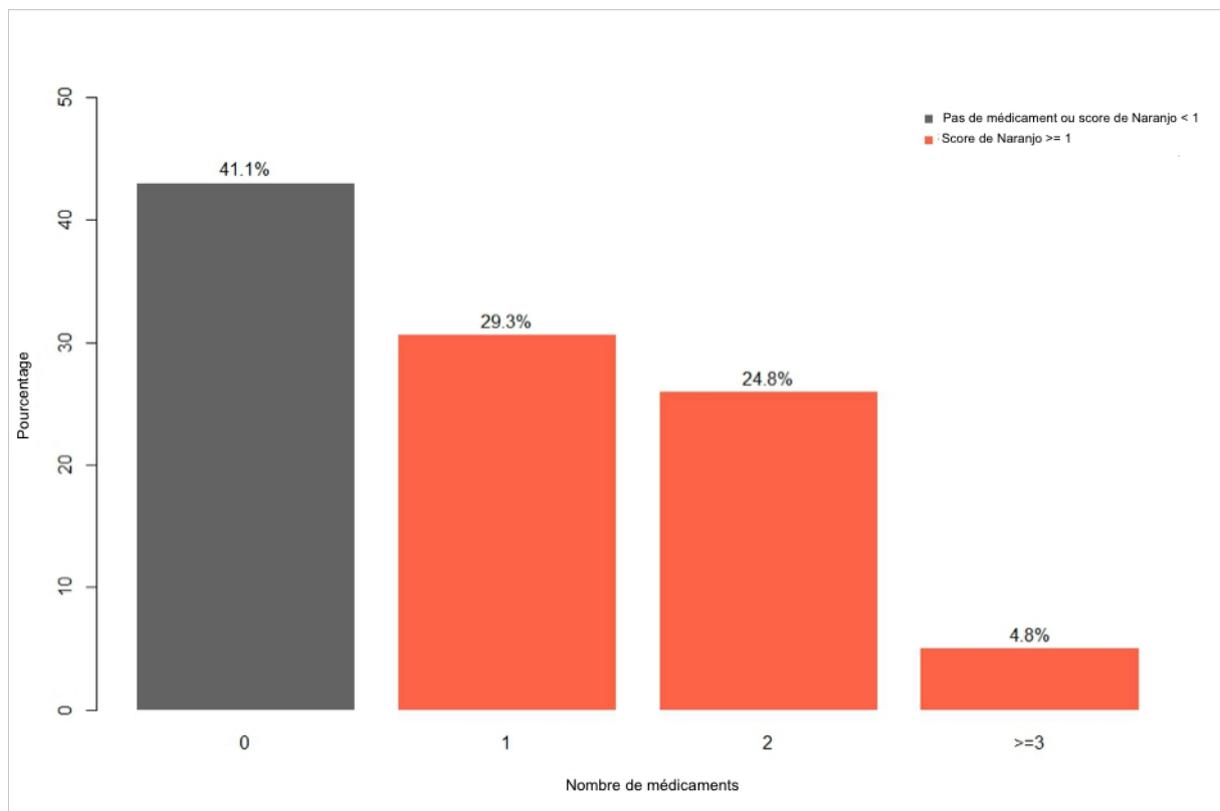
Abréviations: ET : écart type; EQR: écart interquartile

B. L'IRA secondaire à un médicament acquise à domicile

Les experts ont caractérisé 420 (58,9%) événements comme « possiblement », « probablement » ou « certainement » liés à un effet indésirable des médicaments selon l'échelle de Naranjo. Les experts n'ont retrouvé qu'un seul événement n'étant « définitivement » pas lié à un effet indésirable des médicaments (i.e. un score de Naranjo de 0) et ils n'ont pas identifié de traitement responsable

d'IRA acquise à domicile chez 261 patients (36,6%). Les résultats présentés dans la figure 4 montrent qu'une combinaison de deux, trois, quatre ou même cinq médicaments classés comme « possible », « probable » ou « certain » avec l'échelle de Naranjo a été retrouvée chez 29,6% des événements IRA ;

Figure 4 : Distribution du nombre de médicaments avec un score de Naranjo ≥ 1 par rapport aux événements IRA communautaires



C. IRA acquise à domicile : un événement multifactoriel

L'analyse des combinaisons des facteurs précipitants et des médicaments révèle que 266 IRA acquises à domicile sont des événements multifactoriels, correspondant à 37,3% de toutes les IRA acquises à domicile et 63,3% des IRA acquises à domicile secondaires à un médicament. Les résultats sont présentés dans le tableau 5. L'association d'un médicament dont le score NARANJO est ≥ 1 avec des facteurs précipitants a été retrouvée dans 137 (19,2%) événements IRA. L'association de deux médicaments ou plus dont le score de Naranjo est ≥ 1 avec

des facteurs précipitants retrouve 129 (18,1%) événements IRA.

Tableau 5 : Description des différents événements IRA en fonction de la présence ou non de médicaments et/ou de facteurs précipitants

Relecture par 2 experts indépendants					
Facteurs précipitants*	Un seul médicament avec un score de Naranjo $\geq 1^*$	≥ 2 médicaments avec un score de Naranjo $\geq 1^*$	Interprétation	Conclusion	n (%) ($n_{\text{total}} = 713$)
0	0	0	Pas de médicament ni de facteur précipitant	Pas d'étiologie	87 (12.2%)
1	0	0	Facteurs précipitants seuls	Uni factoriel	206 (28.9%)
0	1	0	Un seul médicament avec un score de Naranjo ≥ 1	Uni factoriel	72 (10.1%)
0	0	1	≥ 2 médicaments avec un score de Naranjo ≥ 1	Combinaison de médicaments	82 (11.5%)
1	1	0	Facteurs précipitants ET un seul médicament avec un score de Naranjo ≥ 1	Multifactoriel	137 (19.2%)
1	0	1	Facteurs précipitants ET ≥ 2 médicaments avec un score de Naranjo ≥ 1	Multifactoriel	129 (18.1%)

* 0: absence du critère; 1: présence du critère

D. Évitabilité des IRA acquises à domicile secondaires à un médicament

Parmi toutes les IRA acquises à domicile secondaires à un médicament et selon les critères de Hallas, les experts ont considéré que 281 (66,9%) des IRA acquises à domicile secondaires à un médicament sont évitables : 251 (59,8%) des événements d'IRA sont « probablement évitables » et 30 (7,1%) sont « certainement évitables ». La plupart des IRA communautaires secondaires à des médicaments

« probablement évitable » sont liées à une insuffisance d'adaptation des traitements au moment de l'événement intercurrent, principalement les infections. Par exemple, un couple ARA2 ou IEC avec un diurétique, chacun avec un score de Naranjo ≥ 1 , était associé à une infection dans 95 (22,6%) IRA acquises à domicile secondaires à un médicament. De la même manière, un ARA2 ou IEC avec un score de Naranjo ≥ 1 était associé à une déshydratation dans 56 (13,3%) IRA acquises à domicile secondaires à un médicament. Les deux experts ont estimé que ces médicaments auraient dû être réévalués dans ces différents contextes.

E. Caractère inapproprié des médicaments incriminés dans les IRA acquises à domicile

Parmi les 669 médicaments analysés avec l'échelle de Naranjo comme « possiblement », « probablement » ou « définitivement » en cause, seuls 67 (10%) des médicaments étaient définis comme étant inappropriés, selon les critères STOPP. Les ARA2 (n=142 ; 21,3%) étaient parmi les traitements les plus fréquemment impliqués dans l'événement IRA et étaient aussi les prescriptions les plus souvent inappropriées (n=25, 17,6% des prescriptions d'ARA 2) selon les critères STOPP. La raison principale de ce caractère inapproprié était le défaut d'indication. Les IEC (n=189, 28,3%) et les diurétiques de l'anse (n=172 ; 25,7%) étaient aussi fréquemment impliqués dans les événements IRA, mais seuls les IEC ont été impliqués dans les prescriptions inappropriées (n=19 ; 10,1% des prescriptions d'IEC). Quelques prescriptions de diurétiques épargneurs potassiques ont été repérées par les experts (n=55 ; 8,2%), mais elles ont été fréquemment identifiées comme inappropriées (n=19 ; 34,5%). Les détails sont présentés dans le tableau S-4.

Tableau S-4 : Caractéristiques des médicaments impliqués dans les survenues des 713 événements IRA acquises à domicile

Médicaments	Évaluation de la causalité ^a (N =713)	Inappropriés ^b **	Évitabilité de l'évènement ^c	
			Définitivement **	Possiblement **
IEC et ARA-2	331 (46.4%)	45 (13.6%)	14 (4.2%)	202 (61.2%)
Diurétiques *	327 (45.9%)	20 (6.1%)	15 (4.6%)	191 (58.4%)
AINS	8 (1.1%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)
Chimiothérapies	2 (0.3%)	0	0	2 (100.0%)
Aminosides	1 (0.1%)	0	0	0

^a La causalité était définie par un score ≥ 1 sur l'échelle de Naranjo

^b Le caractère inapproprié était évalué par les critères STOPP

^c L'évitabilité était évaluée par les critères de Hallas

*: Les diurétiques incluent les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les épargneurs potassiques

** divisé par le nombre de médicaments avec un score de Naranjo ≥ 1 pour chaque catégorie de médicament (e.g. 331 pour les IEC et les ARA-2 ; 327 pour les diurétiques, ...)

Discussion

Notre étude a montré que les médicaments étaient fréquemment retrouvés dans les évènements d'insuffisances rénales aiguës acquises à domicile, car ils sont retrouvés dans 58,9% des cas. Ces IRA acquises à domicile secondaires à un médicament concernent 8,8% des hospitalisations chez les patients de 75 ans et plus, soit un patient sur dix. Les IRA acquises à domicile secondaires à un médicament étaient souvent multifactorielles (63,3%). Environ deux tiers (66,9%) des IRA acquises à domicile secondaires à un médicament auraient pu être évitées (40). Tous ces résultats montrent l'importance de la prévention de ces IRA secondaires à un médicament et que cette prévention devrait tenir compte de l'interaction entre le médicament et les situations à risque, en particulier en cas d'infection ou de déshydratation.

L'incidence des IRA acquises à domicile varie entre 0,7% et 4,3% dans la littérature (7,8,19,22). Dans notre étude, les IRA acquises à domicile ont été confirmées par une double évaluation indépendante dans 15% des séjours hospitaliers. Cette différence peut être expliquée par le fait que l'âge d'inclusion des patients était de 75 ans ou plus. L'IRA est un problème plus souvent rencontré chez les personnes plus âgées, et les patients de 70 ans ou plus ont 3,5 fois plus de risque de développer une IRA acquise à domicile que les patients plus jeunes (10). L'âge est donc un facteur de risque pour les IRA. Ainsi, tous les patients de notre étude étaient déjà à risque de développer une IRA, en plus de la présence des traitements et des facteurs précipitants. De plus, notre méthode de détection et de validation de l'IRA acquise à domicile consistait en une survenue de l'IRA au cours des premières 48 heures d'hospitalisation, mais aussi l'amélioration de l'IRA acquise

à domicile au cours de l'admission. La détection de l'IRA acquise à domicile était le plus souvent définie en fonction de la variation de la valeur de la créatinine dans les premières 48 heures mais aussi parfois grâce à un code de diagnostique (par exemple, le codage CIM-9) (6–8,20). Cette dernière approche peut sous-estimer l'incidence réelle de l'IRA acquise à domicile car il existe une sous codification de l'IRA (18,20).

L'implication des traitements dans l'IRA acquise à domicile a été très peu étudiée avec un score de causalité. Wang et al. ont signalé une implication possible des traitements dans 59,9% des cas d'IRA acquises à domicile, selon une étude transversale nationale menée en Chine (22). Stucker et al. ont trouvé une association de diurétiques et d'IEC / ARA 2 dans 25,5% des IRA acquises à domicile (6). Dans une étude rétrospective à Taiwan, 72,0% des patients avec une IRA acquise à domicile utilisaient au moins un médicament néphrotoxique dans les 3 mois précédents une IRA, avec une moyenne de 2,4 médicaments par patient (20). Notre étude a confirmé et approfondi ces résultats. Sur la base d'une double étude indépendante, une participation des médicaments a été retrouvée dans 58,9% des IRA acquises à domicile. Cette analyse d'experts de tous les cas confirmés a permis d'identifier une étiologie multifactorielle dans 63,3% des IRA acquises à domicile, en raison de la combinaison d'un médicament, ayant un score Naranjo ≥ 1 avec au moins un facteur précipitant.

Ce résultat suggère une association fréquente entre les médicaments et les maladies, compatible avec la physiopathologie de l'IRA et devant être pris en compte dans les mesures de prévention des IRA acquises à domicile. Une méta-analyse récente a montré que poursuivre un traitement au cours d'une maladie intercurrente augmente de 15% le risque de développer une IRA (35). Dans notre étude, seuls

10% des médicaments avec un score de Naranjo ≥ 1 étaient inappropriés selon les critères STOPP. De plus, 66,9% des IRA acquises à domicile secondaires à un médicament étaient évitables selon les critères de Hallas. Une prévention basée sur des listes de prescriptions potentiellement inappropriées semble être insuffisante pour les IRA acquises à domicile. Cependant, cette approche est fréquemment utilisée dans la prévention d'événements secondaires à un médicament chez des patients âgés, car c'est une méthode facile à mettre en place (41).

De nouvelles stratégies de prévention apparaissent donc nécessaires pour prévenir les IRA acquises à domicile. Une première solution pourrait consister en une réévaluation systématique des médicaments potentiellement néphrotoxiques au cours d'une maladie intercurrente. Une étude pilote en Grande Bretagne a recommandé un arrêt systématique de tout médicament au cours d'une déshydratation sévère. La conclusion sur la diminution de l'IRA était limitée par l'absence de groupe contrôle mais cette intervention ne semble pas être à risque pour les patients (42). Une deuxième approche complémentaire pourrait être l'amélioration de l'utilisation des médicaments par les patients. L'éducation des patients sur les situations à risque d'IRA est nécessaire et les mesures de prévention doivent être améliorées. Dans une étude prospective de 6 mois menée par Belaiche et al., 85% des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) ne connaissaient pas les situations à risque de déstabiliser leur IRC, en particulier le risque d'apparition d'une IRA en cas de déshydratation chez des patients avec un IEC ou un ARA2 (43). Dans une autre étude, 53% des patients atteints de néphropathie chronique au sein de la communauté ont déclaré ne pas connaître les situations à risque de déshydratation et 71% ne savaient pas quoi faire dans de telles situations (44).

Points forts de l'étude

Notre étude a plusieurs points forts : un nombre important d'évènements IRA comparé aux autres études ; la détection automatique des IRA acquises à domicile secondairement validées par deux experts indépendants ; une interface informatique (ADE-Scorecards®) dédiée à la relecture des cas par les experts ; des compétences complémentaires et un double examen de tous les cas confirmés d'IRA acquises à domicile ; une approche standardisée avec l'utilisation de l'échelle de Naranjo, des critères STOPP, et des critères de Hallas ; et une description de la combinaison des médicaments et des facteurs précipitants.

Limites de l'étude

L'étude a quelques limites. C'est une étude mono-centrique réalisée dans un hôpital général du nord de la France. Nos résultats pourraient donc refléter les habitudes de prescription particulières des médecins généralistes du territoire. De plus, notre étude était limitée aux patients hospitalisés âgés de 75 ans ou plus et n'incluait pas les patients avec une IRA acquise à domicile restant à domicile. La généralisation de nos résultats doit donc être faite avec prudence. Néanmoins, les effets indésirables sont le plus souvent observés dans ce groupe d'âge (41,42), et l'âge moyen des patients présentant des événements d'IRA acquise à domicile était même élevé dans des études incluant des patients âgés de 18 ans (16–18,43).

Notre analyse des dossiers médicaux des patients était rétrospective et nous avons étudié les événements « acquis à domicile ». La conciliation médicamenteuse n'était pas faite de manière systématique dans cet hôpital au moment de l'étude. Ainsi, il est possible que certaines informations n'aient pas été enregistrées dans les dossiers médicaux informatiques, ce qui constitue une source d'erreur potentielle lors

de l'analyse par les experts. Ce manque d'information peut également sous-estimer le nombre d'IRA obstructives acquises à domicile.

Une autre limite a été l'utilisation des critères STOPP, qui peuvent être moins complets que d'autres outils d'exploration de la pertinence des prescriptions (par exemple, l'indice d'adéquation des médicaments (Medication Appropriateness Index)). Cependant, nous avons choisi d'appliquer les critères STOPP car ceux-ci détectent bien des situations à risque d'effets indésirables et avec une bonne fiabilité (39,40).

Enfin, ce travail n'a pas été conçu pour identifier les associations synergiques et significatives de facteurs de risque, qui peuvent être déterminées par des études de pharmaco-épidémiologie, ni pour décrire l'épidémiologie de l'IRA. Toutefois, cette étude a préparé le terrain pour des études pharmaco-épidémiologiques sur une base de données plus vaste dotée d'un pouvoir statistique suffisant.

Conclusion

Les IRA acquises à domicile sont donc un problème fréquent chez les patients âgés lors de leur admission à l'hôpital. Ces événements étaient principalement multifactoriels avec une implication importante des médicaments, les deux tiers semblant être évitables. La prévention de l'IRA acquise à domicile secondaire à un médicament pourrait consister en une réévaluation des médicaments potentiellement néphrotoxiques (par exemple IEC, ARA 2) au cours d'une maladie intercurrente (par exemple, infection).

Références bibliographiques

1. Moulin B, Peraldi MN, Choukroun G, Combe C, Merville P, Hurault de Ligny B, et al. Néphrologie 8ème édition. In: Néphrologie 8ème édition / Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie [Internet]. 8ème. Ellipses; 2018. p. 432. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/>
2. physiologie rénale [Internet]. physiologie rénale ~ Sciences Et vie. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <http://scientiaconsaissance.blogspot.com/2010/01/physiologie-renale.html>
3. Chapitre 1 : Eléments de physiologie rénale [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/01-nephrologie_8e-edition_chap1.pdf
4. Chapitre 23 : Rein du sujet âgé [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/23-nephrologie_8e-edition_chap23.pdf
5. Soto K, Campos P, Pinto I, Rodrigues B, Frade F, Papoila AL, et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016;90(5):1090–9.
6. Stucker F, Ponte B, De la Fuente V, Alves C, Rutschmann O, Carballo S, et al. Risk factors for community-acquired acute kidney injury in patients with and without chronic kidney injury and impact of its initial management on prognosis: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 29 déc 2017;18(1):380.
7. Hazara AM, Elgaali M, Naudeer S, Holding S, Bhandari S. The Use of Automated Electronic Alerts in Studying Short-Term Outcomes Associated with Community-Acquired Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2017;135(3):181–8.
8. Talabani B, Zouwail S, Pyart RD, Meran S, Riley SG, Phillips AO. Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. *Nephrology.* 2014;19(5):282–7.
9. Emmett L, Tollitt J, McCorkindale S, Sinha S, Poulikakos D. The Evidence of Acute Kidney Injury in the Community and for Primary Care Interventions. *Nephron.* 2017;136(3):202–10.
10. Rosner MH. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med.* août 2013;29(3):565–78.
11. Forni LG, Dawes T, Sinclair H, Cheek E, Bewick V, Dennis M, et al. Identifying the patient at risk of acute kidney injury: a predictive scoring system for the development of acute kidney injury in acute medical patients. *Nephron Clin Pract.* 2013;123(3–4):143–50.
12. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2011;22(1):28–38.
13. Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juill 2010;56(1):122–31.
14. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing.* nov 2012;41(6):771–6.
15. de Figueiredo TP, de Souza Groia RC, Barroso SCC, do Nascimento MMG, Reis AMM. Factors associated with adverse drug reactions in older inpatients in teaching hospital. *Int J Clin Pharm.* août 2017;39(4):679–85.
16. 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

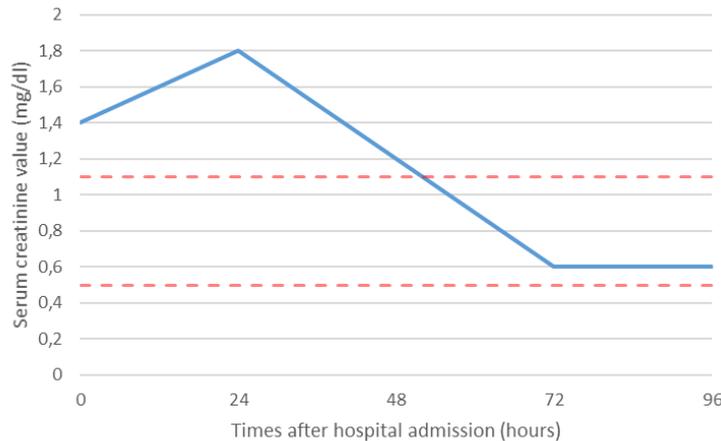
- study of a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(6):1341–9.
17. Koza Y. Acute kidney injury: Current concepts and new insights. *J Inj Violence Res.* 1 janv 2016;8.
 18. Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, Deo D, Brier ME, McLeish KR. Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrol Carlton Vic.* mars 2013;18(3):183–7.
 19. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 6 juin 2014;9(6):1007–14.
 20. Hsu C-N, Lee C-T, Su C-H, Wang Y-CL, Chen H-L, Chuang J-H, et al. Incidence, Outcomes, and Risk Factors of Community-Acquired and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* mai 2016;95(19):e3674.
 21. Mesropian PD, Othersen J, Mason D, Wang J, Asif A, Mathew RO. Community-acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrol Carlton Vic.* sept 2016;21(9):729–35.
 22. Wang Y, Wang J, Su T, Qu Z, Zhao M, Yang L, et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury: A Nationwide Survey in China. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 2017;69(5):647–57.
 23. Finlay S, Bray B, Lewington AJ, Hunter-Rowe CT, Banerjee A, Atkinson JM, et al. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med Lond Engl.* juin 2013;13(3):233–8.
 24. Chang Y-P, Huang S-K, Tao P, Chien C-W. A population-based study on the association between acute renal failure (ARF) and the duration of polypharmacy. *BMC Nephrol.* 30 août 2012;13:96.
 25. Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Geriatr.* avr 2012;54(2):e47-51.
 26. Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the « triple whammy ». *Br J Clin Pharmacol.* févr 2005;59(2):239–43.
 27. Chazard E, Mouret C, Ficheur G, Schaffar A, Beuscart J-B, Beuscart R. Proposal and evaluation of FASDIM, a Fast And Simple De-Identification Method for unstructured free-text clinical records. *Int J Med Inf.* avr 2014;83(4):303–12.
 28. International Union of Pure and Applied Chemistry [Internet]. IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://iupac.org/>
 29. WHO | International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) [Internet]. WHO. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
 30. WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) [Internet]. WHO. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/classifications/atcddd/en/>
 31. Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inform.* 2011;166:169–79.
 32. Beuscart R, Hackl W, Nøhr C. Detection and prevention of Adverse Drug Events - information technologies and human factors. Preface. *Stud Health Technol Inform.* 2009;148:v–vi.
 33. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al.

- A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5 mai 2009;150(9):604-12.
34. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 9 mai 2012;307(18):1941-51.
35. Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, Caskey F, Blakeman T, Tomson C, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 07 2017;7(4):e012674.
36. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* août 1981;30(2):239-45.
37. Khan LM, Al-Harhi SE, Osman A-MM, Sattar MAAA, Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J SPJ.* juill 2016;24(4):485-93.
38. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
39. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 1 mars 2015;44(2):213-8.
40. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.* 1 août 1990;228(2):83-90.
41. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf.* févr 2016;7(1):11-22.
42. Morrison C, Wilson DM. *Medecine sick day rules cards - update to evaluation* [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <http://margaretmccartney.com/wp-content/uploads/2014/10/NHSH-interim-evaluation-medicine-sick-day-rules.pdf>
43. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol.* oct 2012;25(5):782-8.
44. Belaiche S, Mercier E, Cuny D, Kambia N, Wierre P, Bertoux É, et al. Community pharmacists' interventions to prevent and screen chronic kidney disease patients. *Néphrologie Thérapeutique.* avr 2017;13(2):87-92.

Annexes

Figure-S1 : Exemples de scénarios d'inclusion et de non inclusion des IRA acquises à domicile

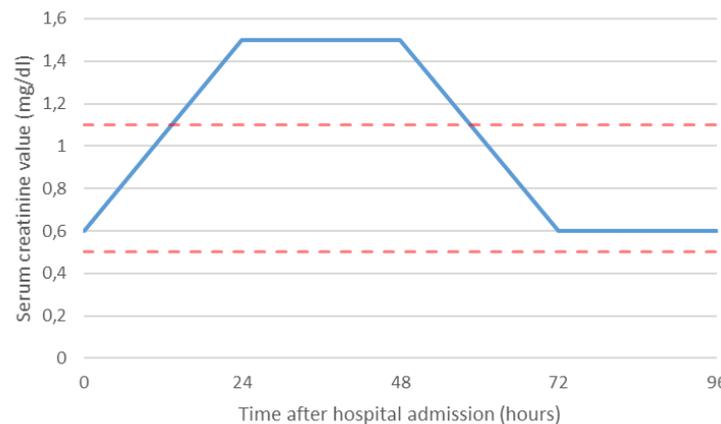
Exemples n°1: augmentation significative du taux de créatinine sérique selon les critères KDIGO dans les 48 heures suivant l'admission hospitalière



Créatinine sérique à l'admission = 1.4 mg/dl

Valeur de créatinine la plus haute (1.8 mg/dl) = 3 fois la valeur de base (0.6 mg/dl)
=> Stade 3 selon les critères KDIGO

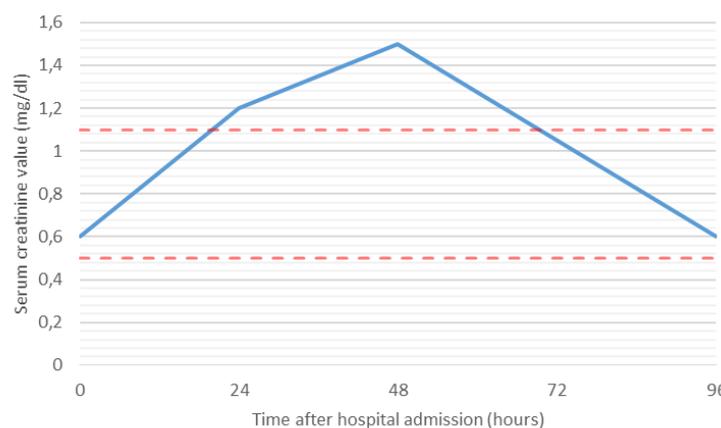
La double relecture experte a confirmé l'IRA acquise à domicile



Créatinine à l'admission = 0.6 mg/dl

Augmentation de la créatinine sérique durant les 48 heures suivant l'admission hospitalière

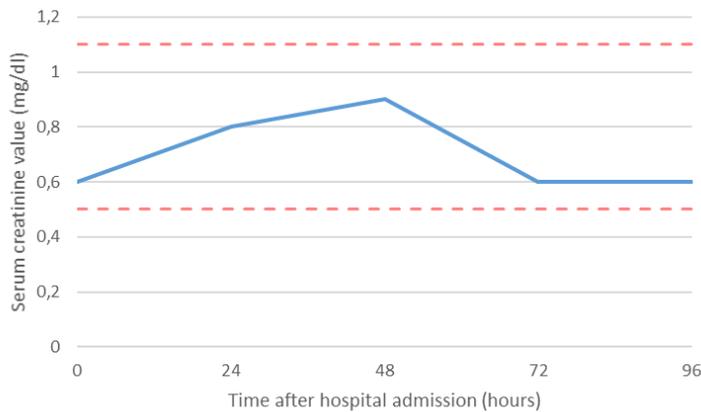
Valeur de créatinine la plus élevée (1.5 mg/dl) = 2.5 fois la valeur de base (0.6 mg/dl)
=> Stade 2 selon les critères KDIGO
=> La double relecture experte a confirmé l'IRA acquise à domicile



Créatinine à l'admission = 0.6 mg/dl

Augmentation de la créatinine sérique pendant les 48 heures suivant l'admission hospitalière

Valeur de créatinine la plus haute (1.5 mg/dl) = 2.5 fois la valeur de base (0.6 mg/dl)
=> Stade 2 selon les critères KDIGO
=> La double relecture experte a confirmé l'IRA acquise à domicile

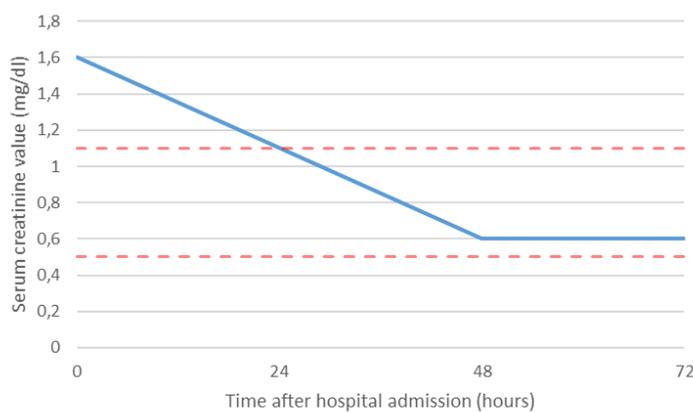


Créatinine à l'admission = 0.6 mg/dl

Augmentation de la créatinine sérique pendant les 48 heures suivant l'admission hospitalière

Valeur de créatinine la plus haute (0.9mg/dl) = augmentation de 0,3 mg/dl comparé à la valeur de base
=> Stade 1 selon les critères KDIGO
=> La double relecture experte a confirmé l'IRA acquise à domicile

Exemples n°2: baisse significative de la créatinine sérique selon les critères KDIGO au cours d'un séjour hospitalier avec une valeur de créatinine sérique à l'admission plus haute que la valeur la plus basse du séjour hospitalier

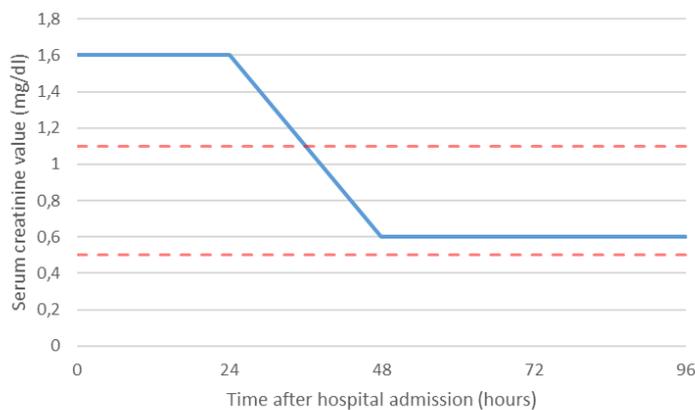


Créatinine à l'admission = 1.6 mg/dl

Diminution de la valeur de la créatinine sérique au cours du séjour hospitalier

Valeur la plus haute de créatinine sérique (1.6 mg/dl) = 2.6 fois la valeur de base (0.6 mg/dl)
=> Stade 2 selon les critères KDIGO

⇒ La double relecture experte a confirmé l'IRA acquise à domicile rétrospectivement



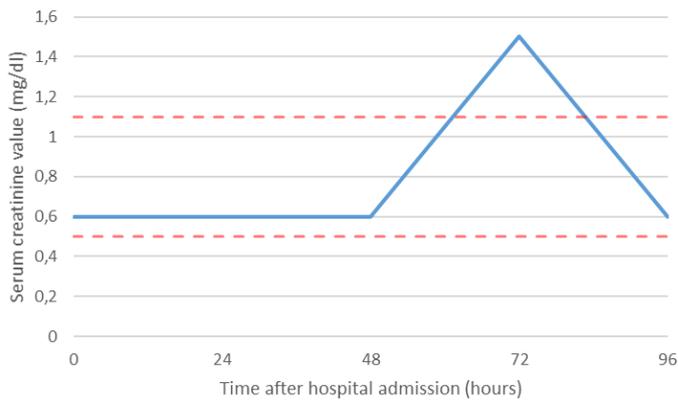
Créatinine à l'admission = 1.6 mg/dl

Diminution de la valeur de la créatinine sérique au cours du séjour hospitalier

Valeur la plus haute de créatinine sérique (1.6 mg/dl) = 2.6 fois la valeur de base (0.6 mg/dl)

=> Stade 2 selon les critères KDIGO
=> La double relecture experte a confirmé l'IRA acquise à domicile rétrospectivement

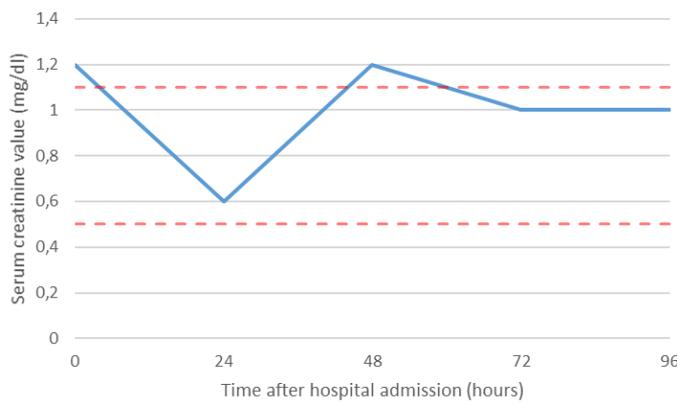
Exemples n°3: cas non retenus en tant qu'IRA acquise à domicile



Créatinine à l'admission = 0.6 mg/dl

La valeur de créatinine sérique la plus haute apparaît en cours de séjour hospitalier (i.e. après 48 heures de séjour hospitalier)

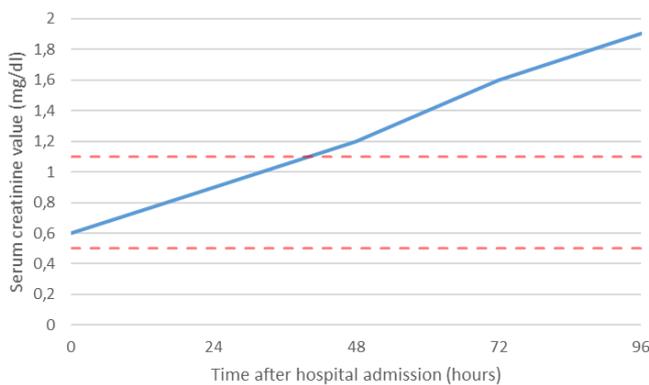
=> la double relecture experte n'a pas retenu ce cas en IRA acquise à domicile



Créatinine à l'admission = 1.2 mg/dl

Diminution de la créatinine sérique à 0.6 mg/dl
Mais la valeur de base est en fait de 1 mg/dl
Valeur la plus haute de la créatinine (1.2 mg/dl) = 1.2 fois la valeur de base
=> ne correspond à aucun stade des critères KDIGO

=> la double relecture experte n'a pas retenu ce cas en IRA acquise à domicile

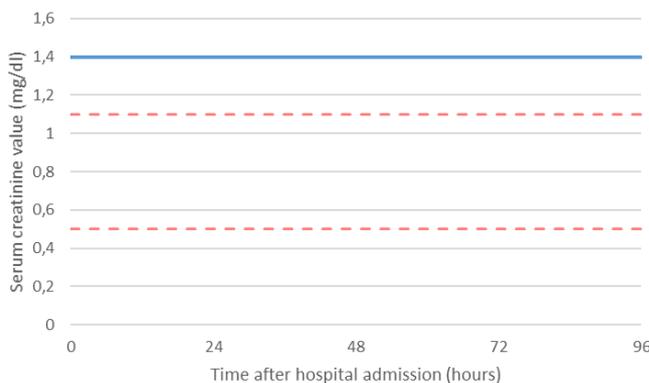


Créatinine à l'admission = 0.6 mg/dl

Augmentation constante de la valeur de la créatinine sérique à l'admission et durant l'hospitalisation sans amélioration.

=> Cas considéré comme étant une IRA organique

=> la double relecture experte n'a pas retenu ce cas en IRA acquise à domicile



Créatinine à l'admission = 1.4 mg/dl

Valeur constante de la valeur de créatinine sérique sans aucune amélioration au cours de l'hospitalisation

=> Cas considéré comme étant une IRC

=> la double relecture experte n'a pas retenu ce cas en IRA acquise à domicile

Tableau S-2: Code ATC des médicaments connus pour être impliqués dans les IRA et extraits dans l'étude.

Classes de médicaments	Code ATC
<i>IEC</i>	C09AA C09BA C09BB C09BX
<i>ARA-2</i>	C09CA C09DA C09DB C09DX
<i>Diurétiques de l'anse</i>	C03CA C03CB C03EB
<i>Diurétiques thiazidiques</i>	C03AA C03AX C03BA C03BX C03EA
<i>Diurétiques épargneurs potassiques</i>	C03DA C03DB C03EA C03EB
<i>Chimiothérapies</i>	L01A L01B L01C L01D L01X L01A
<i>Aminosides</i>	J01GA J01GB

Abréviation: ATC: anatomical, therapeutic and chemical classification system; IEC: Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA-2: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

AUTEUR : Nom : SERVAIS

Prénom : Alexandre

Date de Soutenance : jeudi 05 décembre 2019

Titre de la Thèse : *Insuffisance rénale aiguë communautaire secondaire à des médicaments chez les personnes âgées : un événement multifactoriel*

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : *Gériatrie*

DES + spécialité : *Médecine Générale*

Mots-clés : *IRA, médicaments, gériatrie, personnes âgées, effets indésirables des médicaments, prévention*

Résumé :

Contexte : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) acquise à domicile est un effet indésirable fréquent et grave lié aux médicaments particulièrement chez les personnes âgées. La combinaison de médicaments et d'autres facteurs de risque d'IRA acquises à domicile a très peu été étudiée.

Objectifs : L'objectif de cette étude était d'identifier précisément les IRA acquises à domicile secondaires à un médicament chez les patients âgés, et de décrire leur association avec d'autres facteurs de risque afin d'évaluer l'évitabilité de l'IRA acquise à domicile.

Méthodes : Nous avons conduit une étude de cohorte, rétrospective, mono-centrique, dans un hôpital général du nord de la France, sur une période de 2 ans. Une détection automatique identifiait les IRA acquises à domicile (selon les critères KDIGO) parmi 4 767 séjours admissibles de patients hospitalisés âgés de 75 ans ou plus. Deux experts indépendants ont examiné tous les événements d'IRA acquise à domicile afin de confirmer la iatrogénie du traitement (échelle de Naranjo), identifier le caractère inapproprié des prescriptions (critères STOPP), évaluer l'évitabilité de l'événement (critères de Hallas), et identifier d'autres facteurs de risques pour les IRA acquises à domicile.

Résultats : Les experts ont confirmé 713 IRA acquises à domicile (15% des séjours hospitaliers) et ont jugé que 420 (58,9%) des IRA acquises à domicile étaient secondaires à un médicament. Une cause multifactorielle (i.e. au moins un médicament ayant un score de Naranjo ≥ 1 , avec un facteur précipitant) a été retrouvée dans 63,3% cas. Les experts ont considéré que 66,9% des IRA acquises à domicile secondaires à un médicament étaient évitables principalement en relation avec une cause multifactorielle. Parmi les médicaments responsables d'IRA acquise à domicile, seules 67 (10%) ordonnances ont été jugées inappropriées.

Conclusion : Les IRA acquises à domicile secondaires à un médicament sont des événements principalement multifactoriels chez les patients âgés hospitalisés. Leur prévention pourrait consister en une réévaluation des traitements potentiellement néphrotoxiques au cours d'une maladie intercurrente.

Composition du Jury :

Président : Pr **Éric BOULANGER**

Assesseurs :

Dr Mathilde DAMBRINE

Dr Marie FRIMAT

Pr Jean Baptiste BEUSCART