



HAL
open science

Utilisation des Big Data pour l'identification des effets indésirables médicamenteux et des maladies : exemple de l'insuffisance rénale aiguë

Amayelle Rey

► To cite this version:

Amayelle Rey. Utilisation des Big Data pour l'identification des effets indésirables médicamenteux et des maladies : exemple de l'insuffisance rénale aiguë. Médecine humaine et pathologie. Université de Picardie Jules Verne, 2022. Français. NNT : 2022AMIE0025 . tel-04057314

HAL Id: tel-04057314

<https://theses.hal.science/tel-04057314>

Submitted on 4 Apr 2023

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

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



Thèse de Doctorat

Mention Biologie-Santé
Spécialité Physiopathologie Humaine, Approches pharmacologiques des cancers

présentée à l'*École Doctorale en Sciences Technologie et Santé (ED 585)*

de l'**Université de Picardie Jules Verne**

par

Amayelle REY

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

Utilisation des Big Data pour l'identification des effets indésirables médicamenteux et des maladies : exemple de l'insuffisance rénale aiguë

Soutenue le 02 mars 2022 après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M. Gabriel Choukroun, PU-PH, UPJV
M. Jean-Baptiste Beuscart, PU-PH, Univ. de Lille
M^{me} Marie-Laure Laroche, PU-PH, Univ. de Limoges
M. Julien Bezin MCU-PH, Univ. de Bordeaux
M^{me} Sophie LIABEUF, PU-PH, UPJV
M^{me} Valérie GRAS-CHAMPEL, PH, UPJV

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directrice de thèse
Co-directrice

Remerciements

Au Président du jury,

Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN,

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

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Sophie LIABEUF, ma directrice de thèse

Je vous en remercie sincèrement de m'accompagner depuis 5 ans dans mon parcours professionnel. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de mon plus profond respect. Au risque de me répéter lors de ma thèse d'exercice, vous avez su être à l'écoute afin de forger et d'adapter une thèse de science qui me correspond. Qu'importe mes choix de carrière futurs, cet encadrement a été pour moi une vraie leçon d'éducation.

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

Un grand merci pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail. Merci de m'avoir ouvert les portes de la pharmacovigilance, me faisant découvrir un tout nouvel intérêt et, qui sait, une future carrière professionnelle. Merci d'avoir accepté de co-encadrer cette thèse qui a représenté un temps considérable, surtout en cette période intense pour la pharmacovigilance. Pour votre grande disponibilité, vos relectures, et vos précieux conseils qui ont fait évoluer ce travail, de sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse en qualité de rapporteur. Votre expertise dans le domaine à la fois de l'insuffisance rénale et de la pharmacologie épidémiologie sera très enrichissante pour nous.

Madame le Professeur Marie Laure LAROCHE,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse en tant que rapporteur. Bénéficier de votre expertise et de vos connaissances est un honneur.

Monsieur le Maître de conférence Julien BEZIN,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse en qualité d'examineur. Je suis sensible à l'intérêt que vous porterez à ce travail et je vous en remercie.

A la pharmacovigilance,

Au Docteur Kamel MASMOUDI,

Un grand merci pour m'avoir accueillie dans votre service et m'avoir soutenue lors de mon projet de « Médaille d'or », me permettant ainsi d'acquérir des connaissances et compétences nouvelles et enrichissantes, et de réaliser une thèse de science complète.

A toute l'équipe du CRPV d'Amiens,

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

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

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

A ma famille et amis,

A mes parents et mes sœurs,

Promis, les études c'est fini ! Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix de vie, qu'ils aient été professionnels ou personnels. Il n'y a pas assez d'adjectifs dans le Larousse (et pourtant la langue française est très joliment enrichie) pour vous remercier pour votre présence éblouissante dans ma vie. J'espère que cette thèse, la dernière croisons les doigts, vous rendra fiers.

A mes tantes, oncles, cousins et cousines,

Idem, promis je m'arrête ! Plus de diplôme en soldes ! Merci d'avoir toujours cru en moi au cours de ces 10 ans d'études et de m'assurer votre soutien pour encore de belles années.

A Benjamin,

De chef à collègue, de collègue à ami... Merci pour ton encadrement, ton soutien, ta perspicacité, et ton sens critique méthodologique et statistique nécessaire à l'accomplissement de ce travail. Merci pour cette capacité de prise de hauteur, de recul, mais également de rires et de motivation pour le Crossfit qui m'a permis de m'évader dans les derniers mois intenses de cette thèse. La tienne sera aussi radieuse que ta personnalité, je n'en doute pas.

A mes co-internes du CRPV

A **Charifa et Alban**, merci d'avoir été à l'écoute pendant cette dernière année de thèse, si stressante. Merci également de ne m'avoir jamais (enfin presque) jugée pour mes frénésies de spéculoos lors de crises de panique ;)

A Camille

Merci pour ces *voices* à l'autre bout du monde pour partager avec moi l'expérience de fin de thèse, pour décompresser, pour parler série et mariage... Garder cette amitié est bien précieuse et je suis très fière d'avoir pu assister à ta thèse à 9000km de distance.

Aux f***s,**

Je vous remercie encore mille fois pour votre soutien au cours de ces 5 années d'internat, ces 3 années de thèses et surtout cette dernière ligne droite. A **Claire**, merci de tes passages au CRPV, vers 18H, pour ces discussions sans fin sur la thèse et l'avenir. C'était certes très déprimant mais en même temps tellement pourvoyeurs de rires et d'autodérision que ça valait bien 10 Xanax. Merci également pour les diners du mercredi qui, en plus de me nourrir (Big up à Vincent pour les desserts), illuminaient ma semaine. A **Anne-Sophie et Laureen**, votre chemin dans votre vie professionnelle est source d'inspiration et je ne vous souhaite que le meilleur dans votre recherche du bonheur. A **Laure et Anaïs**, courage bientôt la fin ! Vos thèses approchent et je ne doute pas que vous éblouirez vos encadrants, vos collègues, votre famille et surtout... vous-même. A **vous toutes**, j'espère que nos week-end de retrouvailles se poursuivront encore des années car loin des yeux mais certainement pas loin du cœur.

A Martin,

Merci pour ton soutien sans faille pendant cette année particulière, pour ta patience, pour tes attentions et pour ton immense considération. Ta prévenance est sincèrement ta meilleure qualité et je suis très chanceuse de faire partie des personnes qui en bénéficient.

Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des abréviations.....	9
Liste des tableaux	15
Liste des figures	16
Chapitre 1 : Introduction	18
Introduction générale	19
I. Big Data dans la santé.....	22
I.1 Définition et enjeux	22
I.2 La réutilisation des données de santé et leurs applications dans la recherche	23
II. La pharmacovigilance française.....	25
II.1 Définition.....	25
II.2 L'agence nationale de sécurité du médicament	26
II.3 Les centres régionaux de pharmacovigilance	27
II.4 L'imputabilité	30
II.5 Le Dictionnaire médical des activités de réglementation	33
II.6 Les bases de données de pharmacovigilance.....	36
II.7 Des méthodologies spécifiques	41
III. La pharmaco-épidémiologie	46
III.1. Définition.....	46
III.2. Les bases de données médicales et administratives.....	47
III.3. La base de données médico-administratives française : le système national des données de santé	47
IV. L'insuffisance rénale aiguë (IRA)	51
IV.1. Définition et classification.....	51

IV.2. Étiologies.....	53
IV.3 Épidémiologie	56
IV.4 IRA avec une part médicamenteuse.....	56
V. Objectifs des travaux de thèse.....	59
Chapitre 2 : Utilisation d'une base de données internationale pour répondre à la question du risque d'insuffisance rénale aiguë associée à l'allopurinol et au febuxostat	
I. La goutte	62
I.1 Ses traitements	62
I.2 Relation entre goutte, THU et IRA	64
II. Objectif de l'étude.....	67
III. Résumé de l'article.....	67
IV. Article publié en 2019 dans <i>Arthritis Research and Therapy</i> , doi : 10.1186/s13075-019-2011-y.....	69
Chapitre 3 : Utilisation des bases de données hospitalières pour identifier et caractériser les IRA acquises en communauté, à l'hôpital, et avec une part médicamenteuse.....	
I. Intérêt des codages hospitaliers dans l'identification des maladies.....	80
II. Objectifs de l'étude	81
III. Résumé de l'article.....	82
IV. Article publié en octobre 2021 dans <i>Journal of Nephrology</i> , doi : 10.1007/s40620-021-01174-z.	83
Chapitre 4 : Identification des facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë avec une part médicamenteuse acquise dans la communauté et à l'hôpital à partir des données du PMSI. 110	
I. Caractéristiques des IRA médicamenteuses et des IRA acquises en communauté et à l'hôpital	111
II. Objectifs de l'étude	113
III. Résumé de l'article.....	113

IV. Article publié en janvier 2022 dans le journal <i>Fundamental & Clinical Pharmacology</i> , doi : 10.1111/fcp.12758.....	114
Chapitre 5: Estimation de la prévalence des IRA avec une part médicamenteuse	139
I. La difficulté d'estimer les prévalences en pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance.....	140
II. Objectif de l'étude.....	142
III. Résumé de l'article.....	142
IV. Article en cours de soumission.....	144
Chapitre 6 : Discussion générale	175
I. Apport des Big Data dans l'identification des maladies et des EIM : résumé des travaux de thèse	176
I.1 Résultats des travaux de thèse	176
I.2 Forces et limites des travaux de thèse.....	178
II. Les perspectives des travaux de recherche.....	181
III. Conclusion	188
Références bibliographiques	191
Annexes	213
Annexe 1 : Organisation des relations entre les différents protagonistes du système de pharmacovigilance.....	214
Annexe 2: Organisation MedDRA du PT « Insuffisance rénale aiguë » (216)*	215
Annexe 3: Tables supplémentaires de l'article « Acute kidney injury associated with febuxostat and allopurinol: a postmarketing study ».....	216
Annexe 4: <i>Supplementary materials</i> de l'article « Community- and hospital-acquired drug-induced acute kidney injuries: aetiology and risk factors»	219
Annexe 5: <i>Research paper</i> en cours de soumission à <i>the 30th European Conference on Information Systems (ECIS 2022)</i>	224

Liste des abréviations

ACR	Collège américain de rhumatologie
AIPD	Analyse d'impact sur la protection des données
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ANSSI	Agence Nationale de Sécurité des Systèmes d'Information
AP-HP	Assistance publique des hôpitaux de Paris
ARA2	Antagonistes de l'angiotensine 2
ARS	Agence régionale de santé
ATC	[classification] Anatomique thérapeutique chimique
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
BCPNN	Bayesian confidence propagation neural network
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
CCAM	Classification Commune des actes médicaux
CEIP-A	Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance

CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès
CES	Centre d'examens de santé
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIH	Conseil international d'harmonisation
CIM	Classification internationale des maladies
CIP	Code Identifiant de présentation
CJUE	Cour de justice de l'Union européenne
CKD-FIX	Controlled Trial of Slowing of Kidney Disease Progression from the Inhibition of Xanthine Oxidase
CKD-REIN	Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network
CMDh	Coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées
CNAMTs	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAV	Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse
CNIL	Commission nationale d'informatique et des libertés
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CRPV	Centres régionaux de pharmacovigilance
DCI	Dénomination commune internationale
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGS	Direction générale de la santé
DIM	Département d'informatique médicale

DME	Dossier médical électronique
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DT2	Diabète de type 2
FDA	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
EDS	Entrepôt de données de santé
EEE	Espace économique européen
EI	Effet indésirable
EIM	Effet indésirable médicamenteux
EMA	European medical agency
EMIR	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
ERO	Espèces réactives à l'oxygène
EULAR	Ligue européenne contre le rhumatisme
GIP	Groupement d'intérêt public
GPRD	General Practice Research Database
HAD	Hospitalisations à domicile
HAS	Haute autorité de santé
HDH	Health Data Hub
HLT	<i>High Level Terms</i> - Termes de haut niveau
HLGT	<i>High Level Group Terms</i> - Groupes de termes de haut niveau
HTA	Hypertension artérielle
IA	Intelligence artificielle

IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	l'Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRA-AC	Insuffisance rénale aiguë acquise en communauté
IRA-AH	Insuffisance rénale aiguë acquise à l'hôpital
IRC	Insuffisance rénale chronique
ISO	Organisation internationale de normalisation
LLT	<i>Lowest Level Term</i> - Terme de plus bas niveau
MCV	Maladie cardiovasculaire
MDPH	Maisons départementales des personnes handicapées
MedDRA	Dictionnaire médical des activités de réglementation
MCO	Médecine, chirurgie et obstétrique
MIG	Mission d'intérêt général
MGPS	Méthode multi-item gamma Poisson Shrinker
Mo	Mobylène
MSU	Urate de monosodium
NET	Nécrose épidermique toxique

NIR	Numéro d'inscription au répertoire
NTA	Nécrose tubulaire aiguë
NTI	Nécrose tubulo-interstitielle
OMEDIT	Observatoires du médicament des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
PERL	Preventing Early Renal Loss
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNL	Programmation neuro-linguistique
PRAC	Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PRR	Proportional reporting ratio
PSUR	Rapports périodiques actualisés de sécurité
PT	<i>Preferred terms</i> – Termes préférentiels
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
REIN	Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie
RGPD	Règlement général sur la protection des données
RIM-P	Recueil d'informations médicalisé pour la psychiatrie
ROR	Reporting odd ratio
RSA	Résumé de sortie anonyme
SD	Écart-type

SFR	Société Française de Rhumatologie
SI	Systèmes d'information
SI-DEP	Système d'Informations de DEPistage
SJS	Syndrome de Stevens-Johnson
SMQ	Requêtes standardisées MedDRA
SNDS	Système nationale des données de santé
SNIRAM	Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie
SOC	System Organ Classes
SRVA	Structures régionales de vigilances et d'appui
SSR	Soins de suite et réadaptation
THU	Traitements hypouricémiants
UE	Union européenne
UMC	Uppsala monitoring center
VAC-SI	Système d'information Vaccin Covid
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
WHO-ART	Terminologie de l'OMS sur les effets indésirables
XO	Xanthine oxydase

Liste des tableaux

Tableau 1	Échelle de Naranjo	33
Tableau 2	Estimation du ROR	43
Tableau 3	Classification de l'IRA en grades de sévérité (KDIGO 2012)	53
Tableau 4	Toxicité des principaux médicaments et classes médicamenteuses impliqués dans l'IRA	58
Tableau 5	Estimation du nombre d'IRA avec une part médicamenteuse par la méthode de capture recapture selon le lieu d'acquisition de l'IRA	150

Liste des figures

Figure 1	Hierarchie structurelle de la terminologie MedDRA	35
Figure 2	Méthodologie et distribution des cas d'une capture-recapture avec deux sources d'informations	44
Figure 3	Étiologies de l'insuffisance rénale aigüe	54
Figure 4	Structure chimique de la xanthine oxydase et des THU inhibiteurs de la XO	65

Chapitre 1 : Introduction

Introduction générale

Les Big data, ou encore « les méga données » ou « données massives », désignent des ensembles de données devenus si volumineux qu'ils dépassent l'intuition et les capacités humaines d'analyse et même celles des outils informatiques classiques de gestion de base de données ou de l'information (1,2). L'explosion quantitative de la donnée numérique contraint à de nouvelles manières de voir et d'analyser le monde. La numérisation du système de soins de santé a provoqué un déluge de Big data cliniques et a stimulé la croissance rapide de la science des données en médecine (3). Cela a modifié la manière de pratiquer la médecine et de mener la recherche en épidémiologie clinique (1). Ces Big data sont contenus dans des bases de données de santé, encore appelées bases médico-administratives. L'exploitation de ces bases de données permet d'avoir accès à une quantité impressionnante de données et d'augmenter la puissance des études de recherche. De plus, la mise en œuvre généralisée des dossiers médicaux électroniques (DME), outils efficaces pour documenter et partager les informations relatives aux soins de santé, a enrichi encore plus ces bases, ouvrant la voie à des recherches de plus grandes ampleurs. Ces DME ont remis en perspective la notion de *Data reuse* définie comme la réutilisation de données à des fins autres que celles pour lesquelles ces données ont été initialement collectées.

La surveillance post-commercialisation des médicaments et notamment l'évaluation de leur sécurité peut être un des buts de telles recherches. La pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie sont complémentaires afin d'assurer cette mission. L'utilisation de ces bases contenant des données massives en santé permet d'augmenter la puissance des études portant sur le risque iatrogène.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi d'étudier l'insuffisance rénale aigue (IRA) car il s'agit d'un problème de santé publique important à la fois en milieu hospitalier et communautaire et que la part de la iatrogénie dans cette pathologie est souvent importante. Ce travail a été réalisé à l'aide de bases de données massives en santé : la base de données internationale de pharmacovigilance VigiBase® et les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Le premier axe de cette thèse porte sur la détection d'un taux de notification d'IRA supérieur à celui attendu pouvant représenter « un signal » pour 2 médicaments antigoutteux dont le risque rénal est peu étudié. Ces médicaments sont très utilisés dans certaines populations à risque d'IRA : l'allopurinol et le febuxostat. Pour ce faire, une étude de disproportionnalité de type « cas/non-cas », spécifique à la discipline de la pharmacovigilance, a été réalisée sur la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase®.

L'utilisation du PMSI local du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens-Picardie (CHU) nous a semblé une piste de recherche intéressante afin d'étudier les IRA avec une part médicamenteuse, acquise à la fois en communauté ayant conduit à une hospitalisation ou à l'hôpital. Cependant, le biais majeur de ce type d'études est l'utilisation de codes hospitaliers dont la performance pour identifier cet événement d'intérêt n'a pas été validée. Ainsi, notre deuxième axe de travail a été la création d'une cohorte de patients atteints d'IRA et hospitalisés au sein du CHU d'Amiens-Picardie afin de valider les codes utilisés pour le codage des IRA (incluant les IRA iatrogènes) dans le PMSI. Cette cohorte a été constituée grâce aux DME, aux valeurs biologiques de créatininémie et aux codes diagnostics du PMSI, et a permis la caractérisation d'un grand nombre d'IRA et la validation des codes PMSI relatifs aux IRA et aux IRA médicamenteuses.

De plus, cette cohorte de patients atteints d'IRA est une source d'informations précieuses de par sa taille et les données recueillies à la fois sur le patient et sur l'épisode d'IRA. Même si le caractère multifactoriel de l'IRA est largement reconnu, le médicament est souvent un facteur de risque important dans cette maladie. Cette cohorte nous a permis de mieux caractériser les IRA médicamenteuses, à la fois sur leurs étiologies, leurs facteurs de risque et leurs caractéristiques en fonction de leur lieu d'acquisition (communautaire ou hospitalière). Elle nous a également permis d'estimer la fréquence de ces types d'IRA dans la population générale grâce à une méthode de capture – recapture. Ces travaux correspondent au troisième et quatrième axe de cette thèse.

Dans le cadre de ce manuscrit, seront dans un premier temps développer les enjeux de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie en détaillant des exemples de « Big data » pouvant être utilisés dans ces disciplines. Puis seront présentés l'IRA, les 4 axes du travail de

thèse, et une discussion générale sur l'apport de ces travaux, leurs forces, leurs limites, et sur les perspectives qu'offre l'exploitation des Big Data en santé.

I. Big Data dans la santé

I.1 Définition et enjeux

Le Big data, ou encore « les mégadonnées » ou « données massives », désigne des ensembles de données devenus si volumineux qu'ils dépassent l'intuition et les capacités humaines d'analyse et même celles des outils informatiques classiques de gestion de base de données ou de l'information (1,2). Ces données également définies par leur vitesse (les données sont analysées, segmentées et stockées à très grande vitesse si bien que la milliseconde est devenu le temps normal pour le traitement des données) ; leur variété (les données sont issues de sources diverses) ; leur véracité (les données sont nettoyées de tout biais et fausses informations) ; leur volatilité (les données sont soumises aux changements technologiques et réglementaires pour rester pertinentes) et leur valeur (les données doivent être utiles). De par ces caractéristiques, ces Big Data engendrent des défis technologiques de taille afin d'identifier les enjeux en termes d'usage et de confidentialité de la donnée, de maîtriser techniquement la chaîne d'exploitation de la donnée, et d'appréhender l'écosystème numérique et informationnel. Des programmes et des algorithmes informatiques et statistiques de plus en plus complexes s'avèrent nécessaires à la fois pour stocker ces données mais également les analyser puisqu'elles sont très hétérogènes. En effet, les données diffèrent via leur nature (génomique, physiologique, biologique, clinique, sociale...), leur format (texte, valeurs numériques, signaux, images 2D et 3D, séquences génomiques...), et leur dispersion au sein de plusieurs systèmes d'information (groupes hospitaliers, laboratoires de recherche, bases publiques...) (4).

Plus particulièrement en santé, la numérisation du système de soins a provoqué un déluge de Big data cliniques et a stimulé la croissance rapide de la science des données en médecine (3). Cela a modifié la manière de pratiquer la médecine et de mener la recherche en épidémiologie clinique (1). La mise en œuvre généralisée des dossiers médicaux électroniques (DME), outils efficaces pour documenter et partager les informations relatives aux soins de santé, ouvre la voie à la recherche sur la réutilisation de ces Big data. Cette notion de réutilisation, encore appelée *Data reuse*, n'est pas nouvelle et a été à la base de l'avancement de la science de la médecine. Cependant, l'adoption généralisée de technologies telles que les DME, les nouvelles

sources d'information sur la santé et la formation des informaticiens cliniques ont accéléré l'intérêt et l'importance de ce sujet (5).

I.2 La réutilisation des données de santé et leurs applications dans la recherche

La réutilisation des données cliniques couvre plusieurs applications comme la recherche, la clinique (soins directs aux patients, étudier la qualité, l'efficacité et la sécurité des soins) mais aussi une utilisation à des fins gouvernementales (bio surveillance, suivi des vaccinations, élaboration de politiques publiques) et commerciales (détection des fraudes, calcul des primes d'assurance et du risque, marketing et ventes, développement de médicaments, surveillance post-marketing). Ces données cliniques collectées peuvent donc être utilisées en tant que sous-produit des soins cliniques (par exemple, le Big data pour les soins de santé) pour améliorer les performances de notre système de santé et fournir aux patients individuels les meilleures informations possibles sur leurs choix de diagnostic et de traitement (6). De plus en plus, les sources traditionnelles de données relatives à la santé, telles que les bases de données des demandes de remboursement, sont associées aux données cliniques des DME pour mieux comprendre la sécurité des médicaments et ainsi remplir un rôle de pharmacovigilance (7).

Les applications en santé et en recherche sont aujourd'hui très variées et possibles grâce à la disponibilité d'outils open source et d'équipements à faible coût pour effectuer des analyses avancées telle que des langages de programmation comme R, SAS, Python... disposant de vastes bibliothèques de packages statistiques et d'algorithmes d'apprentissage automatique relativement faciles à utiliser (3).

Dans la recherche épidémiologique et pharmaco-épidémiologique, la réutilisation des Big Data clinique peut servir un but translationnel pour la découverte de cibles pharmacologiques, l'étude des épidémies et des facteurs de risque des maladies ou pour la réalisation d'essais cliniques in silico. Les essais cliniques in silico, initialement abordés en oncologie, ouvrent ainsi la voie à une médecine prédictive, préventive, personnalisée et participative en modélisant les données biologiques et celles de bases de données hospitalières (8). Cette approche donne aux chercheurs la possibilité de remplacer partiellement les animaux ou les humains dans un essai

clinique en générant des patients virtuels avec des caractéristiques spécifiques pour améliorer les résultats de ces études. Ces méthodes peuvent être appliquées de la pharmacocinétique jusqu'à la post-commercialisation en passant par la pharmacodynamie (9). Le site *HealthMap* développé en 2006 a pour objectif, quant à lui, de prédire la survenue d'épidémies à partir de données provenant de nombreuses sources (départements sanitaires, organismes publics, rapports officiels, données internes) pour identifier des menaces sanitaires et alerter les populations (10). En France, depuis 1984, le réseau Sentinelles suit plusieurs maladies infectieuses et alerte sur les épidémies grâce à la contribution de 1 300 médecins généralistes et d'une centaine de pédiatres répartis sur tout le territoire. Les données sont transmises, via un réseau sécurisé, auprès de l'institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique France, en collaboration avec l'Institut de veille sanitaire (InVS) (4).

En clinique, la réutilisation des Big Data peut être appliquée pour la prédiction et le diagnostic des maladies, ainsi que pour l'efficacité des traitements et la prédiction des résultats (11). Dans cette optique, le super-ordinateur Watson d'IBM permet par exemple d'analyser en quelques minutes le résultat du séquençage génomique de patients atteints de cancer, de comparer les données obtenues à celles déjà disponibles, et de proposer ainsi une stratégie thérapeutique personnalisée (4).

L'analyse des données issues de cohortes ou des bases médico-économiques et leur réutilisation sur le long terme peut donc permettre d'observer beaucoup de phénomènes, et notamment de faire des rapprochements entre des traitements et la survenue d'événements indésirables graves et d'alerter sur certains risques. Le système de pharmacovigilance français fait partie des plus complets au monde de par les informations qu'il contient et leur qualité. La France possède également plus de 500 bases de données médico-économiques, cohortes, registres et études en cours. La pharmacovigilance et la pharmaco épidémiologie sont donc deux sciences concernées par la réutilisation de ces Big Data cliniques, en plein essor.

II. La pharmacovigilance française

II.1 Définition

Née dans les années 1970, le concept de pharmacovigilance est un système de surveillance des médicaments et de prévention du risque d'effet indésirable (EI) résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré (12,13). Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) (14), un EI est défini comme une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-autorisation de mise sur le marché (AMM), de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle. Il est considéré comme grave lorsqu'il met la vie en danger, entraîne une invalidité ou incapacité importante, provoque ou prolonge une hospitalisation, se manifeste par une anomalie ou malformation congénitale, ou enfin lorsque l'EI est jugé comme tel par un professionnel de santé.

En France, ce système repose sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients, et les industriels avec l'appui d'un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) (15). Ces informations sont enregistrées, évaluées et des enquêtes, expertises ou études sont mises en place pour analyser les risques et établir des plans de gestion des risques. Le profil de sécurité d'emploi du médicament est ainsi apprécié en fonction des données recueillies. Ce système de pharmacovigilance permet la prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retrait du médicament), la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament vers les professionnels de santé et le public, et la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse (12). Il s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne composée de lois, décrets, directives et bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêtés. Différents échelons sont garants de son fonctionnement, interagissant les uns avec les autres, de l'échelon local sur lequel repose tout le système en passant par les échelons régional,

national, européen et enfin international. L'organisation de ces relations entre échelons est présentée en **Annexe 1**.

II.2 L'agence nationale de sécurité du médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est le chef d'orchestre français de cette veille sanitaire. Elle assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance afin de procéder à l'évaluation scientifique des informations recueillies, et de prendre des mesures appropriées pour prévenir ou réduire les risques de santé publique. L'ANSM définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance des médicaments et produits de santé entrant dans le champ de la pharmacovigilance (16).

Pour cela, l'ANSM recueille et centralise les informations relatives aux EI suspectés d'être dus à un médicament, aux risques et aux utilisations susceptibles d'influer sur la sécurité du médicament. Ces informations peuvent provenir des CRPV par l'intermédiaire de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ; des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) ; de ses partenaires institutionnels comme la Direction Générale de la Santé (DGS), la Haute autorité de Santé (HAS) ou encore les Agences Régionales de Santé (ARS) ; de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), des titulaires d'AMM et/ou des exploitants d'un médicament par l'intermédiaire de la base européenne de données « EudraVigilance » ; de la Commission européenne ; de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et des autres États membres (17).

En effet, l'ANSM participe aux activités de l'Union européenne en matière de pharmacovigilance en coopérant avec l'EMA et les autorités compétentes des États membres pour assurer la surveillance des médicaments. Dans ce but, l'ANSM participe aux groupes de travail européens compétents en matière de pharmacovigilance ainsi qu'aux instances consultatives. Parmi celles-ci se trouvent le comité des médicaments à usage humain (CHMP) et le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) qui siègent tout deux auprès de l'EMA, ainsi que le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh), dépendant des Chefs d'Agences. Le PRAC

est notamment chargé d'émettre des recommandations aux CHMP et CMDh sur toute question relative à la gestion du risque médicamenteux en fonction du bénéfice (14). Enfin, l'ANSM transmet à « EudraVigilance », système européen de pharmacovigilance, tout EI suspecté d'être dû à un médicament qui lui a été déclaré. Cette organisation européenne facilite la communication et la collaboration entre les autorités compétentes des États membres, notamment par l'instauration de procédures d'évaluation unique pour l'ensemble de l'Union européenne de certaines activités de pharmacovigilance telles que l'évaluation des EI ou encore celle des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) afin d'alerter et de prendre toute mesure utile.

La pharmacovigilance française s'inscrit donc dans un cadre européen contraignant mais visant à un large processus d'harmonisation. Au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dispose d'un réseau mondial de centres de pharmacovigilance et gère une base de données sur les observations individuelles de pharmacovigilance, *VigiBase*®. L'ANSM échange régulièrement avec les institutions européennes et mondiales en transmettant notamment les cas notifiés en France pour alimenter leurs bases de données.

La finalité de l'analyse des informations recueillies par l'ANSM grâce à l'implication des différents acteurs présentés est de confirmer un signal, de déterminer si des risques sont nouvellement identifiés, si les risques existants ont évolué et si ces risques ont une incidence inversant le rapport entre les bénéfices et les risques des médicaments afin de prendre les mesures appropriées si nécessaire. Selon les BPPV, un signal est défini comme toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation (14).

II.3 Les centres régionaux de pharmacovigilance

Un des appuis majeurs de l'ANSM dans ce système français de pharmacovigilance est l'existence des 31 CRPV. Ces centres sont des structures opérationnelles du réseau national de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie et d'information sur le médicament. Leurs missions d'intérêt général (MIG) s'effectuent à un échelon national et européen (sous la coordination de l'ANSM) mais également à un échelon régional sur leur territoire d'intervention,

coordonnés par leurs ARS respectives. En effet, les CRPV font partie des structures régionales de vigilances et d'appui (SRVA) pilotées par les ARS et chargées de concourir à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins dans la région, au même titre que les CEIP-A, les observatoires du médicament des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT), et bien d'autres structures. Enfin, les CRPV agissent également au niveau local au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU) dans lesquels ils sont implantés en participant à différentes commissions sensibilisant les prescripteurs au bon usage des médicaments et à la déclaration d'EI (14). Leur financement est assuré à la fois par l'ANSM, leur ARS selon les MIG effectuées mais également par leur CHU (18).

Les CRPV s'engagent à assurer des missions d'évaluation et d'identification de signaux sur le risque médicamenteux, d'expertise, de conseil, de formation, d'appui, d'information auprès des établissements de santé, des professionnels de santé et des usagers sur l'ensemble de leur territoire respectif d'intervention.

II.3.a Évaluation des informations et identification de signaux sur le risque médicamenteux

Les déclarations de pharmacovigilance

Les professionnels de santé, les patients et/ou les associations de patients et les industries pharmaceutiques peuvent ou doivent (médecins, pharmaciens, sages-femmes et chirurgiens-dentistes) déclarer les EI médicamenteux (EIM) en tant qu'acteurs essentiels de ce système de pharmacovigilance (15). Ces déclarations d'EIM peuvent être réalisées par différents moyens, comme le portail de signalement du ministère de la santé déployé depuis 2017, dont l'utilisation est fortement encouragée au niveau institutionnel (www.signalement-sante.gouv.fr). La déclaration peut également s'effectuer par téléphone, par fax, par courrier, par mail ou par l'intranet de l'établissement de santé du CRPV. Les centres recueillent et enregistrent les informations et les déclarations relatives aux EIM, graves ou non, listés ou non dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'AMM ou de l'enregistrement du médicament(14). Les pharmacovigilants travaillant au CRPV procèdent ensuite à la confirmation médicale de l'EIM. Pour cela, une analyse clinique, biologique et pharmacologique est effectuée à partir des documents médicaux relatifs à l'effet indésirable. Ceci peut nécessiter une prise de contact selon

la situation avec les professionnels impliqués et le patient. Les experts en pharmacovigilance évaluent par la suite l'imputabilité de chaque médicament dans la survenue des effets indésirables suspectés selon la méthode française officielle (19) (Cf. paragraphe II.4).

Toutes les déclarations valides sont ensuite anonymisées pour le respect du secret médical et saisies de manière codées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), puis transmises par voie informatique à l'ANSM.

Les demandes de renseignements

Dans le cadre de la prise en charge du patient et si cela entre dans leur champ de compétence, les CRPV peuvent conseiller les professionnels de santé en délivrant un avis clinique et pharmacologique relatif au diagnostic et à la gestion d'une pathologie médicamenteuse, à la prescription dans les populations ou situations à risque et à l'évaluation du risque médicamenteux. A travers un service de proximité et des explications complémentaires adaptées, les CRPV s'engagent ainsi dans l'évaluation individuelle du rapport entre les bénéfices et les risques du traitement du patient pouvant aboutir à des propositions de conduite à tenir (14) et assurent ainsi une mission de renseignements et d'informations en pharmacovigilance en répondant aux questions qui leur sont posées.

A partir de ces demandes de renseignements, les CRPV peuvent identifier d'éventuels signaux en termes d'utilisation du médicament et de risque médicamenteux. Toutes ces demandes sont tracées voire enregistrées dans la BNPV lorsqu'elles constituent un cas de pharmacovigilance (14).

II.3.b Appui en matière de formation sur le risque médicamenteux

Les CRPV sont également impliqués dans les différentes formations des professionnels de santé en participant à leur formation initiale, spécialisée et continue en matière de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie, de prévention du risque médicamenteux et de bon usage du médicament.

II.3.c L'expertise et les enquêtes

L'ANSM peut demander au réseau des CRPV de mener à bien toutes enquêtes et tous travaux de pharmacovigilance (15). Une enquête nationale de pharmacovigilance est définie comme tout travail d'évaluation ou de ré-évaluation, rétrospectif et/ou prospectif, réalisé par un expert d'un CRPV concernant le risque d'EIM et entrepris à la suite de l'identification d'un signal potentiel ou avéré, ou pour une surveillance particulière (14).

Les CRPV remplissent une mission d'expertise et de conseil en matière de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie, de prévention et de gestion du risque médicamenteux et de promotion du bon usage du médicament, au niveau local, régional, national et européen (notamment auprès du Ministre chargé de la santé et du Directeur général de l'ANSM).

A travers leurs différentes missions, les CRPV contribuent au progrès scientifique en améliorant des méthodes de travail en pharmacovigilance, en prévenant le risque médicamenteux et en améliorant la connaissance et la compréhension de la nature et des mécanismes des pathologies médicamenteuses. Ils publient des articles originaux ou didactiques portant sur la pharmacovigilance, la pharmaco-épidémiologie, le risque médicamenteux, et le bon usage des médicaments, et participent à la veille de la littérature scientifique selon les modalités définies par l'ANSM.

II.4 L'imputabilité

II.4.a Définition et généralités

L'imputabilité est définie selon les BPPV (14) comme l'estimation de la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI. Définir l'imputabilité d'un médicament est une analyse individuelle pour un cas donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population.

En pratique, cette estimation s'apparente à un diagnostic médical nécessitant une analyse

approfondie du dossier relatif à l'EI suspecté car les manifestations des EIM ne sont généralement pas spécifiques. La part médicamenteuse peut être confondue avec d'autres étiologies. C'est le cas par exemple d'une hémorragie chez un patient sous anticoagulant lors d'un accident de la voie publique. L'hémorragie causée par le traumatisme peut avoir été favorisée par le traitement du patient ; la part médicamenteuse est alors moins évidente à établir. Il arrive également que l'EI ne peut être distingué des manifestations de la maladie. Un patient atteint de la maladie de Parkinson traité par l'acide valproïque pour ses troubles bipolaires peut voir son syndrome parkinsonien s'aggraver. Est-ce une évolution de sa maladie ou un EI du traitement par acide valproïque ? Prouver l'implication du médicament et affirmer la relation de cause à effet est donc particulièrement compliquée, d'autant plus que la qualité de la notification n'est pas toujours garantie. Cela peut même devenir source de désaccord. Koch-Weser et al. ont constaté une divergence fréquente entre pharmacologues lors de l'analyse de la causalité des EIM (20). Il a donc fallu mettre en place des méthodes d'imputabilité afin d'uniformiser les pratiques.

Ces échelles de probabilité reposent toujours sur l'association de critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques, bien que la méthode d'imputabilité puisse différer d'un pays à l'autre (21–24). Elles permettent de graduer l'imputabilité d'un médicament, de la certitude à la probabilité douteuse. La méthode française d'imputabilité, par exemple, a été élaborée en 1978 par J. Dangoumou et al.(25), puis réactualisée plusieurs fois : en 1985 par B. Bégaud et al.,(26), puis en 2011 par le Cercle de réflexion sur l'imputabilité (19). Cette dernière réactualisation a été publiée récemment pour sa validation (27). C'est une méthode algorithmique basée sur l'évaluation de huit critères répartis en trois groupes : chronologique, sémiologique, bibliographique. Le score chronologique et le score sémiologique permettent d'établir un score d'imputabilité intrinsèque, seulement lié aux données du cas d'EI. Le score bibliographique, s'apparentant à la notoriété de l'EI pour le médicament étudié, constitue le score d'imputabilité extrinsèque. Cette considération distincte entre l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque est une particularité de la méthode française qui permet entre autre de réduire les distorsions d'interprétation entre les pharmacologues (27). Cette méthode représente un outil d'évaluation simple, didactique et standardisé de la relation médicament/EI. Elle est officielle et obligatoire pour tous les CRPV de France selon l'Arrêté des BPPV afin de traiter les cas issus de la notification spontanée (14).

II.4.b La méthode Naranjo

La méthode Naranjo est actuellement la plus utilisée dans les publications scientifiques (24).

En reprenant la définition de l'OMS d'un EIM, qui est "tout effet nocif, non intentionnel et non désiré d'un médicament après l'administration de doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de thérapie", Naranjo et al., ont établi une liste de 10 questions (**Tableau 1**) permettant d'établir un score d'imputabilité. Ces questions sont principalement relatives à la chronologie (questions 2, 3, 4, 6), au profil des symptômes (questions 5, 7, 8, 9) et aux données bibliographiques (questions 1 et 10). Trois réponses sont possibles : "oui", "non" et "ne sait pas", et un système de notation empirique pondéré est mis en place pour chaque réponse. Une réponse "oui" à une question reçoit un score de -1, +1 ou +2 ; une réponse "non" un score de -1, 0, +1 ou +2 et la réponse "ne sait pas" reçoit un score de 0. La somme des scores des dix questions est comprise entre -4 et +13 et reflète la force de la relation causale entre l'EIM et le médicament imputé. Cette échelle permet une classification catégorique des EIM comme "certain" (score supérieur à 9), "probable" (score compris entre 8 et 5), "possible" (score compris entre 4 et 1) ou "douteux" (score inférieur à 1). La validité de cette échelle a été démontrée (24).

Tableau 1 : Échelle de Naranjo

Pour évaluer l'effet indésirable d'un médicament, veuillez répondre au questionnaire suivant et donner le score pertinent				
	Oui	Non	Ne sais pas	Score
1. Existe-t-il des rapports antérieurs concluants sur cette réaction ?	1	0	0	
2. L'EIM est-il apparu après l'administration du médicament ?	2	-1	0	
3. L'état du patient s'est-il amélioré après arrêt de l'administration du médicament suspecté ou d'un antagoniste spécifique ?	1	0	0	
4. L'EIM est-il réapparu après ré administration du médicament ?	2	-1	0	
5. Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	2	0	
6. La réaction est-elle réapparue après administration d'un placebo ?	-1	1	0	
7. Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique ?	1	0	0	
8. La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée ?	1	0	0	
9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition ?	1	0	0	
10. L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives ?	1	0	0	

II.5 Le Dictionnaire médical des activités de réglementation

II.5.a Définition et organisation

Après que leur imputabilité ait été établie, les EIM sont enregistrés dans des bases de données à l'aide du Dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA) (28). Développée à l'initiative du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH), plusieurs sources ont contribué à l'élaboration de ce dictionnaire, notamment : la terminologie de l'OMS sur les effets

indésirables (WHO-ART), les termes standards du thésaurus des effets indésirables (*Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms* (COSTART)), et la classification internationale des maladies (CIM) dans sa neuvième révision. La terminologie médicale MedDRA couvre les diagnostics, les symptômes, les EIM, les indications thérapeutiques, les noms et les résultats qualitatifs des examens, les procédures chirurgicales et médicales, et les antécédents médicaux, sociaux et familiaux (29).

Les relations entre les termes de cette terminologie sont soit des relations d'équivalence, qui regroupent des termes synonymes ou équivalents appelés Termes Préférentiels (Preferred Term – PT), soit des relations de hiérarchie. Les PT sont des termes auto-descriptifs distincts (un concept médical unique), non ambigus et spécifiques, se rapportant à un symptôme, un signe, une maladie, un diagnostic, une indication thérapeutique, une investigation, une intervention chirurgicale ou médicale, une caractéristique d'antécédent médical, social ou familial.

Les relations hiérarchiques du dictionnaire MedDRA sont organisées en cinq niveaux représentant des liens verticaux dans la terminologie qui vont du très général au très spécifique (**Figure 1**) (28). Les termes MedDRA peuvent exister dans plus d'un axe vertical ce qui permet à la saisie et à la recherche des données d'être spécifiques, flexibles, et claires. La spécificité maximum est fournie par le niveau LLT (Lowest Level Term - terme de plus bas niveau). Chaque LLT est relié à un seul PT mais peut être plus spécifique que ce dernier. Le niveau des LLT facilite la saisie des données, favorise la cohérence en diminuant la subjectivité, et peut être utilisé comme base pour l'auto codage. Les termes de regroupement sont constitués des termes de haut niveau (HLT -High Level Terms) et des groupes de termes de haut niveau (HLGT - High Level Group Terms). Ils facilitent l'extraction et la présentation des données en fournissant des groupements de termes cliniquement pertinents. Les classifications par discipline médicale (SOC - System Organ Classes) représentent des axes parallèles. Ces axes ne sont pas mutuellement exclusifs, un terme pouvant être rattaché à plusieurs SOC. Les accidents vasculaires cérébraux sont, par exemple, rattachés à la fois à la SOC « Affections du système nerveux » et à celle des « Affections vasculaires ». Cette "multi axialité" permet, lors de l'extraction de données, de retrouver et de présenter les données selon des classifications variées (par exemple par étiologie ou par site de manifestation) (29). L'exemple de l'insuffisance rénale aiguë est présenté en **Annexe 2**.

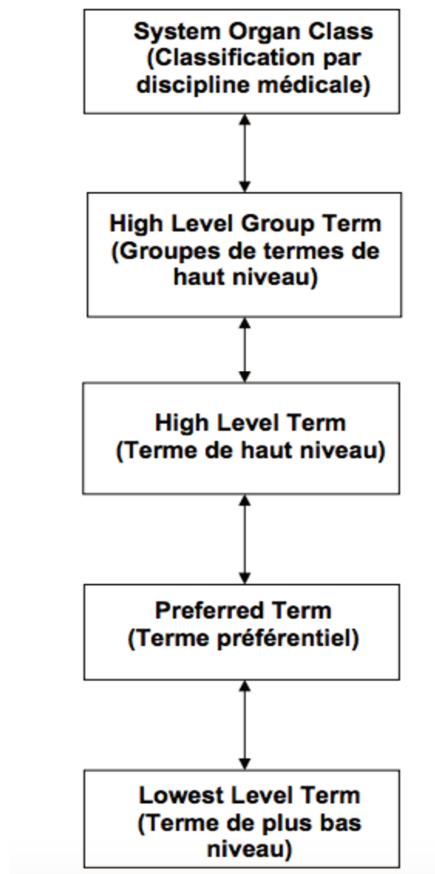


Figure 1 : Hiérarchie structurelle de la terminologie MedDRA (29)

L'utilisation du dictionnaire MedDRA est privilégiée pour la communication réglementaire internationale de la pharmacovigilance car elle améliore la qualité des données saisies dans les bases de données, favorise une analyse efficace en fournissant des groupes de termes cliniquement pertinents et facilite la communication électronique.

II.5.b Les requêtes standardisées

Le dictionnaire MedDRA inclut des requêtes standardisées MedDRA (SMQ) qui sont une collection de termes MedDRA cohérents avec la description d'un syndrome clinique associé à un EIM (30). Le plus souvent, ces requêtes utilisent le niveau PT de la hiérarchie MedDRA. Les LLT inclus dans une SMQ sont uniquement ceux liés aux PT inclus dans cette SMQ ; tous les autres sont exclus.

Les SMQ ont pour but l'identification et l'extraction des cas individuels relatifs à la sécurité d'un médicament potentiellement pertinents pour l'affection ou le domaine d'intérêt étudié (31). Elles peuvent contenir un mélange de termes très spécifiques et de termes moins spécifiques qui sont compatibles avec une description du syndrome clinique général associé à un événement indésirable particulier et à une exposition médicamenteuse. Les SMQ peuvent avoir un domaine d'application large ou étroit. Une recherche « étroite » permet la « spécificité » alors qu'une recherche « large » permet la « sensibilité ». En effet, pour identifier des cas représentant très probablement l'affection concernée, un domaine d'application « étroit » sera préféré. Pour identifier tous les cas possibles, y compris ceux qui peuvent se révéler sans grand intérêt lors d'un examen plus approfondi, un domaine d'application « large » sera choisi. Une recherche « large » inclut des termes « étroits » et d'autres termes, d'une nature souvent moins spécifique (31).

En tant que telles, les SMQ sont utiles pour des recherches de grande envergure car leur utilisation améliore la sensibilité de détection d'événements indésirables spécifiques (32). Avec un choix approprié de SMQ et d'options de recherche (« étroite » ou « large »), une analyse statistique adéquate, une documentation complète, et une vérification des cas récupérés, les SMQ sont un outil reconnu qui revêt une importance croissante pour l'analyse des profils de sécurité, et qui pourrait être utilisé efficacement dans la prise de décisions réglementaires (33).

II.6 Les bases de données de pharmacovigilance

Les notifications d'EIM codées selon le dictionnaire MedDRA sont enregistrées dans diverses bases de données, d'une base nationale à une base mondiale en passant par une base européenne.

II.6.a La base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

La BNPV, créée par les premiers CRPV en 1985 au sein des Hospices civils de Lyon, est sous la gestion de l'ANSM depuis 1993(34). L'application de cette base a évolué plusieurs fois, notamment en 2007 et plus récemment en avril 2021 dans un contexte de surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19 nécessitant l'analyse rapide d'un volume important de déclarations d'EI non graves. Cette nouvelle application, actuellement utilisée par tous les

CRPV de France, se veut plus sûre, plus accessible, plus simple et pleinement en phase avec les évolutions et les obligations de la réglementation européenne (35). Développée avec l'appui du réseau français des CRPV et des CEIP-A, elle se double d'un module d'intelligence artificielle (IA) permettant une catégorisation et un pré-codage des EI, dans un esprit de modernisation. L'interconnexion entre la BNPV et le portail de déclaration du ministère est également plus rapide. L'expertise des CRPV est ainsi sensée être facilitée et la détection de signaux de pharmacovigilance, la sécurité et la protection des données renforcées.

Toutes les notifications de pharmacovigilance analysées et validées par les CRPV puis anonymisées sont communiquées à l'ANSM via la BNPV. Depuis sa création jusqu'à octobre 2021, la BNPV comptabilise plus de 950 000 déclarations d'EIM. Elle constitue donc à ce jour une source importante d'informations. En effet, chaque notification contenue dans la BNPV comprend quelques données administratives (cadre d'activité du déclarant, code postal du déclarant et qualification du déclarant notamment), des informations sur le patient (âge, sexe, taille, poids, antécédents médicaux), sur le médicament (dénomination commune internationale (DCI) ou nom commercial ; indication ; date de début et d'arrêt ; posologie et voie d'administration), sur le contexte clinique (grossesse, surdosage, erreur, mésusage), des informations sur les EIM suspectés – codés conformément au Dictionnaire MedDRA, et le résumé détaillé des cas de pharmacovigilance relatif à l'EI notifié, relevant d'un vrai compte-rendu médical. Cela, associé à la particularité de la méthode d'imputabilité française qui sépare l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque pour limiter les différences d'interprétation, distinguent la BNPV d'autres bases de pharmacovigilance (comme EudraVigilance, la base mondiale Vigibase® ou encore la base de données de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA)) (36). L'examen des dossiers d'EIM et l'imputabilité sont systématiquement effectués par des médecins et/ou des pharmaciens experts en pharmacologie. Les informations présentes dans la BNPV sont donc de qualité et approchent l'exhaustivité, permettant ainsi de réduire les biais issus des études de pharmacovigilance tels que : les données manquantes, le risque de doublons ou encore les facteurs de confusion (36,37). Cela facilite la réinterprétation des cas de pharmacovigilance dans le cadre d'enquêtes nationales ou d'études rétrospectives. De cette façon, l'utilisation de la BNPV a permis de confirmer ou d'infirmer certains signaux de pharmacovigilance. Par exemple, en août 2013, la FDA a informé le public que le paracétamol (acétaminophène) était associé à un risque rare de

syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrose épidermique toxique (NET) (38). Dans une étude rétrospective utilisant la BNPV comme source, Lebrun-Vignes et al., n'ont trouvé aucun signal significatif de SJS et de NET lié à l'utilisation de cette molécule en France en utilisant le score ALDEN (39), un algorithme d'évaluation de la causalité médicamenteuse dans les cas de SJS et de NET (40). Leurs données étaient beaucoup plus complètes que celles de l'étude de la FDA.

Une interrogation quotidienne de la BNPV peut être effectuée afin d'aider à l'évaluation des cas d'EI notifiés, de répondre aux questions des professionnels de santé ou des patients, de rassembler les informations nécessaires lors d'une enquête de pharmacovigilance ainsi que lors d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament. C'est un outil essentiel pour réaliser une veille sur les EIM, par des approches qualitatives ou statistiques. La BNPV est exploitée d'une manière continue pour assurer ces différentes missions.

II.6.b La base européenne de pharmacovigilance : EudraVigilance

Depuis décembre 2001, l'EMA a mis en place un système européen de collecte des déclarations de pharmacovigilance : EudraVigilance (41). L'agence européenne publie les données d'EudraVigilance dans la base de données européenne des notifications d'EIM.

Ce système est utilisé pour l'évaluation des bénéfices et des risques des médicaments pendant leur développement et pour la surveillance de leur sécurité postérieurement à leur autorisation dans l'Espace économique européen (EEE). Chaque autorité nationale de réglementation des médicaments (ANSM en France), titulaire d'AMM et promoteur d'essais cliniques dans l'EEE l'alimentent. EudraVigilance facilite l'échange électronique de cas individuels de pharmacovigilance entre l'EMA et ces différents acteurs. Elle représente la pierre angulaire de la pharmacovigilance européenne.

D'après le rapport annuel de 2020 de l'EMA, cette base contient actuellement plus de 18,6 millions de cas individuels de pharmacovigilance avec plus de 900 000 médicaments (41). Ceci en fait l'une des plus grandes bases de données de pharmacovigilance au monde.

Ce système permet la détection et l'évaluation précoces d'éventuels signaux de sécurité et améliore l'information relative aux médicaments autorisés dans l'EEE. La disponibilité des

données d'EudraVigilance facilite la gestion des PSUR et le financement des instances de pharmacovigilance. En 2020, l'EMA a examiné 1 888 signaux potentiels à partir des données d'EudraVigilance (81%), de la littérature médicale (18%) ou d'informations reçues des autorités réglementaires. Le PRAC analyse, hiérarchise et évalue tous les signaux de sécurité détectés dans EudraVigilance et peut recommander des mesures réglementaires en conséquence. En 2020, le PRAC a hiérarchisé et évalué 81 signaux confirmés dont 85 % d'entre eux comprenaient des données provenant d'EudraVigilance. Trente-sept des signaux évalués (46 %) ont donné lieu à une recommandation de mise à jour de l'information sur le produit destinée aux patients et aux professionnels de la santé pour fournir des conseils actualisés sur l'utilisation sûre et efficace des médicaments (41).

À partir du 30 juin 2022, il sera obligatoire de déclarer les EIM à EudraVigilance en utilisant un format de données basé sur les normes internationales établies par l'Organisation internationale de normalisation (ISO). Cela permettra d'améliorer la qualité des données et les capacités d'analyse d'EudraVigilance. La nouvelle application de la BNPV devra d'ailleurs permettre à l'échelon national de s'adapter à ces normes ISO. Un plan opérationnel sera mis en place par le PRAC pour la période 2020 – 2022 afin de soutenir ce nouveau système EudraVigilance doté de fonctionnalités améliorées pour la déclaration et l'analyse des effets indésirables présumés (41).

II.6.c La base mondiale de pharmacovigilance : Vigibase®

VigiBase® est la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, créée en 1968 et gérée par le centre de surveillance d'Uppsala (*Uppsala monitoring center*, UMC) (42) depuis 1978. Il s'agit de la plus grande base de données de ce type au monde. Elle contient plus de 25 millions de rapports de sécurité intrinsèque sur les EIM présumés, soumis par plus de 150 pays dans le programme de surveillance internationale des médicaments de l'OMS. VigiBase® est continuellement mise à jour avec les notifications d'EIM entrantes. Environ la moitié des données de VigiBase proviennent des États-Unis, 20 % de l'Union européenne.

Tout comme la BNPV, chaque déclaration d'EIM enregistrée dans VigiBase® comprend le pays et la qualification du déclarant ; l'âge et le sexe du patient ; la DCI du médicament, son nom commercial, sa classe ATC (anatomique thérapeutique chimique), son indication, ses dates

d'instauration et d'arrêt, sa posologie et sa voie d'administration ; et des informations sur l'EIM suspecté. En revanche, VigiBase® ne contient pas les résumés détaillés des cas de pharmacovigilance, ni les antécédents des patients ou autres informations cliniques qu'on peut retrouver dans la BNPV.

Les données contenues dans VigiBase décrivent néanmoins les EIM en conditions réelles d'utilisation des médicaments. VigiBase® fait l'objet d'un examen périodique à l'aide de *vigiRank*, une méthode statistique de détection des signaux qui priorise les couples médicament-EI en fonction de la force de la preuve d'un vrai signal. Les EIM graves, les médicaments nouvellement mis sur le marché, les groupes de médicaments spécifiques ou des populations de patients spécifiques font également partie des critères de priorité. L'UMC examine et analyse ces signaux pour ensuite communiquer son évaluation aux pays membres via *Vigilyze*. Ce dernier est un système de détection quantitative et de gestion des signaux utilisant des données nationales, régionales ou mondiales. Des évaluations qualitatives sont également possibles. *Vigilyze* permet de stratifier les signaux selon plusieurs critères comme le pays ou la région d'origine de l'EIM, le sexe ou l'âge du patient. Il est mis gratuitement à la disposition des centres nationaux de pharmacovigilance participant au programme international de surveillance des médicaments de l'OMS.

Les études réalisées grâce à VigiBase®, par l'UMC ou tout centre ayant accès à *Vigilyze*, permettent ainsi de générer le plus précocement possible des alertes de pharmacovigilance concernant des EI inconnus ou sous-estimés (37). Vallego-Yague et al., ont pu détecter un signal de pharmacovigilance pour le risque de thrombose veineuse profonde (TVP), thrombose pulmonaire (PT) et embolie pulmonaire (EP) lors de traitement par tofacitinib et baracitinib en Europe (43). Perona et al., ont montré un signal pour les troubles neuropsychiatriques sous montélukast plus important chez les enfants que chez les adultes, dont des suicides (44).

II.7 Des méthodologies spécifiques

Différentes méthodologies sont utilisées spécifiquement pour analyser ces bases de notifications d'EIM. Seront présentées ici deux méthodes pour générer des « signaux en pharmacovigilance » (étude de disproportionnalité), et pour estimer la prévalence des EIM (étude capture recapture).

II.7.a. Études de disproportionnalité

Les études de disproportionnalité concernent spécifiquement l'analyse des bases de données de notifications spontanées d'EIM dans le but de générer le plus précocement possible après la commercialisation du médicament des « signaux de pharmacovigilance » concernant des EIM non connus ou sous-estimés (37). Leur essor date des années 90, en même temps que l'expansion de l'utilisation des bases de données de pharmacovigilance. Contrairement à la définition du signal dans les BPPV, présentée dans la partie I.2 de ce chapitre, un « signal » est ici un nombre de notifications de l'EI d'intérêt supérieur à celui attendu, soit un taux de notification « disproportionné » d'un effet indésirable précis associé à un médicament d'intérêt par rapport aux autres effets notifiés. Ces études sont souvent utilisées pour investiguer une hypothèse issue de l'analyse pharmacologique ou de l'analyse de données observées chez des patients exposés et faisant suspecter un risque médicamenteux.

Différentes méthodes existent afin de réaliser ce type d'études : des méthodes bayésiennes telles que la méthode multi-item gamma Poisson Shrinker (MGPS) (45) utilisée plus spécifiquement par la FDA ou la méthode « Bayesian confidence propagation neural network » (BCPNN) (46) utilisée par l'OMS ; et des méthodes fréquentistes comme les études cas—non cas ou les études du « proportional reporting ratio » (PRR).

Le principe de l'étude cas/non cas est basé sur l'analyse d'un tableau de contingence à double entrée décrivant le nombre de notifications dans la base de données selon l'EI d'intérêt et selon l'exposition au médicament d'intérêt (**Tableau 2**). Les notifications de l'effet indésirable d'intérêt sont appelées « cas » et toutes les autres notifications sont appelées « non-cas ». Cette méthode ne doit pas être confondue avec celle des « cas témoins », plus connue. En effet, ici tous les « non-cas » ont été exposés à au moins un médicament et ont eu au moins un EIM autre

que celui d'intérêt. En l'absence de signal, la distribution des cas et des non-cas est similaire qu'importe l'exposition au médicament d'intérêt. Une différence de cette distribution statistique, soit une « disproportionnalité », correspond à un « signal ».

La démonstration de la disproportionnalité repose sur le calcul d'un rapport de cotes de notification, appelé « reporting odds ratio » (ROR), présenté pour la première fois par Stricker et Tijs-sen en 1992 lors de l'étude du lien entre maladie sérique et céfador (par rapport à d'autres antibiotiques) (47). Le ROR mesure la force de la disproportionnalité. Si le ROR et la limite inférieure de son intervalle de confiance (IC) à 95% sont supérieurs à 1, les EI associés aux médicaments sont rapportés plus fréquemment avec le médicament concerné qu'avec tous les autres médicaments. De plus, il a été suggéré qu'un ROR supérieur à 4,0 correspond à une relation plus importante (48). Chen et al, ont montré que l'utilisation de la méthode du ROR avait une meilleure sensibilité et permettait une détection plus précoce des signaux de pharmacovigilance comparativement au PRR et à la MGPS (49). L'étude réalisée par le réseau de pharmacovigilance des Pays-Bas montre une similitude de sensibilité et de spécificité entre les méthodes, mais le ROR a l'avantage d'être une méthode transparente, simple à programmer et à interpréter, et offre la possibilité d'ajuster les résultats sur les covariables choisis (50).

Cette méthode de disproportionnalité a permis ces dernières années d'étudier les EIM digestifs des coxibs (51), de mettre en évidence un signal dysfonction érectile (52) avec les statines, ou encore de définir les risques d'arythmies et d'allongement du QT avec le citalopram et l'escitalopram parmi les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (53). De plus, cette méthode de disproportionnalité permet de comparer les EIM au sein d'une même classe thérapeutique de médicaments avec, par exemple, un signal d'acidocétose avec les inhibiteurs de SGLT2 par rapport aux autres médicaments hypoglycémiant (54). Elle permet également de détecter au sein d'une même classe de médicaments ou indication les plus à risque : par exemple, parmi les hypolipémiants, le signal majeur de diabète a été trouvé avec l'atorvastatine (55) alors qu'aucun signal n'a été détecté avec les fibrates (56).

Tableau 2 : Estimation du ROR

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

a: le nombre de cas exposés (EIM d'intérêt avec le médicament d'intérêt); b: le nombre de non-cas exposés (tous les EIM autres que celui d'intérêt déclarés pour le médicament d'intérêt); c: le nombre de cas non exposés (EIM d'intérêt avec tous les autres médicaments); d: le nombre de non-cas non exposés (tous les EIM autres que celui d'intérêt, avec d'autres médicaments). Le nombre total d'effets indésirables déclarés correspond à : a + b + c + d.

Le ROR est défini comme $(a / c) / (b / d) = ad / bc$; et son IC95% comme $ROR * e^{1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$.

II.7.b. Méthode de capture-recapture

Une autre méthodologie appliquée à la pharmacovigilance est celle de la capture-recapture. La méthode de capture-recapture représente un outil utile pour estimer la fréquence d'un évènement comme un EIM lorsque plusieurs sources sont disponibles. Son application est facile et les principes de calcul sont simples.

Initialement, cette méthodologie a été développée en écologie pour les recensements de populations de faune sauvage : les animaux étaient capturés, marqués, relâchés et soumis à la recapture (57). Son extrapolation à l'épidémiologie est majoritairement due aux travaux de Wittes et al., dont le but était d'évaluer la fréquence des malformations à la naissance (58). Le principe consiste en le croisement de plusieurs sources d'informations incomplètes afin d'estimer le nombre total d'événements ou la taille totale d'une population pour affiner les estimations de fréquence et de vérifier l'exhaustivité des systèmes de surveillance (59). Le terme "source" est largement utilisé dans les applications des méthodes de capture-recapture en épidémiologie. Il désigne une liste de cas présentant généralement une certaine qualité unificatrice quant à leur détermination. L'application de cette méthode implique une indépendance des sources. De ce fait, l'utilisation de deux sources est souvent préférée. En effet, multiplier les sources augmentent la puissance de l'étude mais également ses biais (57).

Après confirmation de l'indépendance des sources, la méthode de capture-recapture permet d'estimer le nombre de cas non identifiés par l'une ou l'autre des sources. Ainsi, le nombre total de cas dans la population, sa variance et son intervalle de confiance à 95% peuvent être déduits. La **Figure 2** ci-dessous explique les statistiques de cette méthodologie (59).

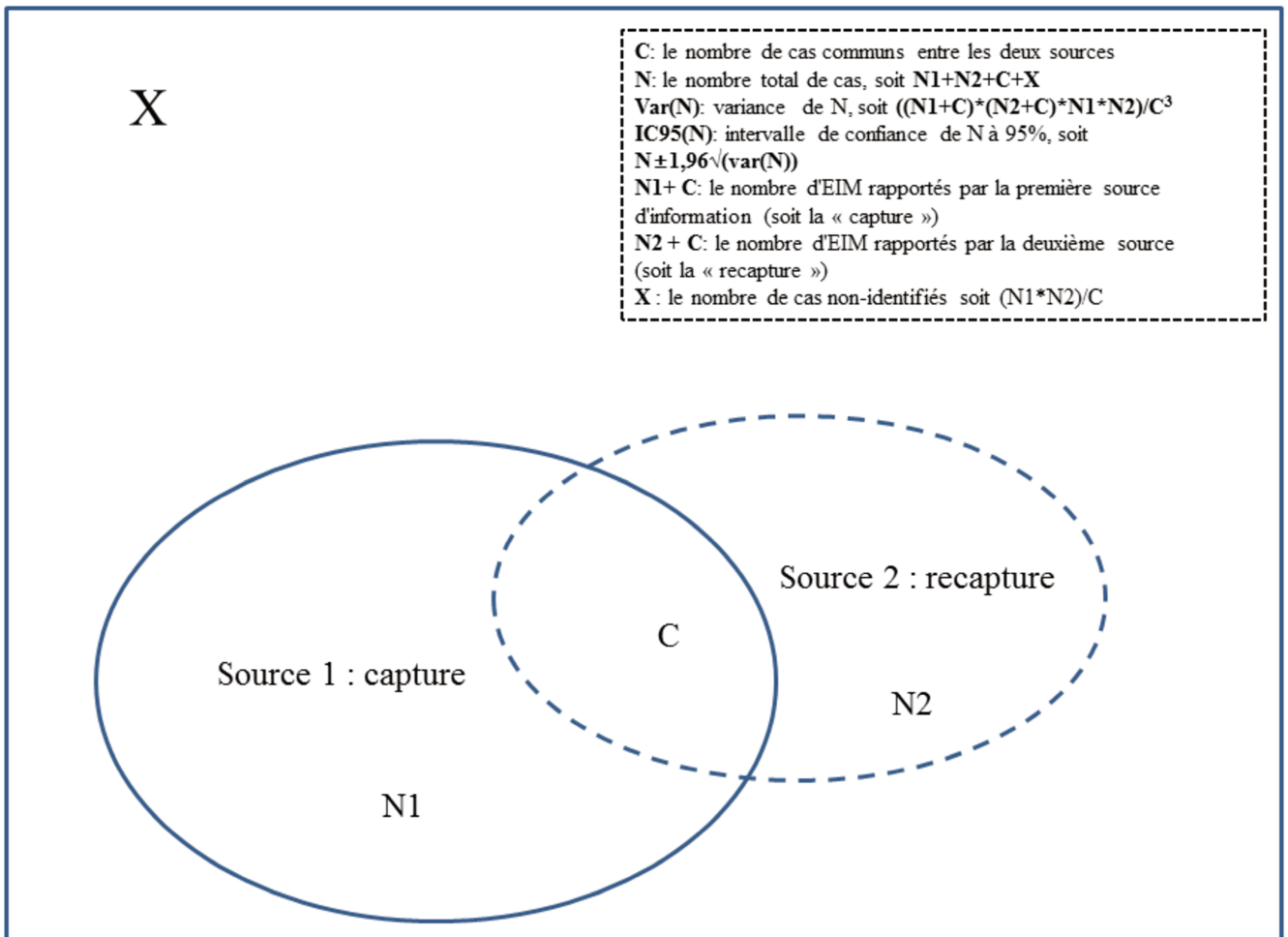


Figure 2 (59): Méthodologie et distribution des cas d'une capture-recapture avec deux sources d'informations

L'application en épidémiologie a permis à Jackson et al., d'estimer le nombre de patients souffrant de goutte qui ne sont pas diagnostiqués ni traités spécifiquement pour cette affection (60). Ramos et al., ont utilisé cette méthode pour maintenir des informations épidémiologiques

actualisées sur les affections oculaires et pour remédier au manque d'informations sur leur surveillance dans certaines régions du monde (61).

L'utilisation de la capture-recapture en pharmacovigilance se répand elle aussi. Verstraeten et al., l'ont utilisée pour réaliser une évaluation post-commercialisation plus rapide de la sécurité du vaccin anti-rotavirus tétravalent rhésus, en utilisant deux sources : une base de pharmacovigilance spécifique (Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)) et une cohorte rétrospective (62). Rolland et al., en utilisant cette méthode sur le PMSI et sur la BNPV, ont étudié la fréquence des IRA avec une part médicamenteuse au cours d'un séjour à l'hôpital en fonction de leur gravité notamment. Les auteurs ont ainsi pu souligner la proportion significative de cet EIM, représentant 20% des IRA totales de leur étude (63).

Les bases de données de pharmacovigilance sont donc des outils très précieux pour la surveillance post commercialisation des médicaments (64). Pourtant, leur utilisation se heurte à plusieurs limites comme la sous-notification, les données manquantes et la non-exhaustivité de certains facteurs de confusion (même si la BNPV tend à pallier ce problème). Une autre discipline s'allie à la pharmacovigilance afin de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle, de confirmer un signal ou de quantifier un risque, et ainsi renforcer la surveillance des produits de santé : la pharmaco-épidémiologie. C'est d'ailleurs l'une des missions des CRPV, ce qui prouve son importance. De plus, l'ANSM met également en œuvre des études pharmaco-épidémiologique sur des bases de données individuelles principalement issues du système national des données de santé. En complétant les informations fournies par la pharmacovigilance, ces études améliorent l'évaluation de l'utilisation, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments après leur commercialisation.

III. La pharmaco-épidémiologie

III.1. Définition

La pharmaco-épidémiologie peut être définie comme la discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer, souvent sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments (65). Cette science d'évaluation assez récente fait appel à des études observationnelles pour déterminer les effets favorables et défavorables des médicaments dans la pratique courante après leur AMM.

Les études de pharmaco-épidémiologie vérifient les conditions de l'utilisation réelle des médicaments après mise sur le marché. Elles s'intéressent aux caractéristiques quantitatives et qualitatives des patients traités, des prescripteurs ou des quantités prescrites. Elles envisagent aussi les différences nationales ou régionales dans l'utilisation des médicaments, les déterminants de la prescription et les différences par rapport aux indications validées. En pharmaco-épidémiologie, deux aspects essentiels de l'efficacité d'un médicament, non pris en compte dans les essais cliniques, sont étudiés : son action à long terme afin de se rapprocher de la pratique clinique quotidienne et de l'objectif du prescripteur ; puis l'effet du médicament sur des critères dits « durs », c'est-à-dire cliniques et traduisant une amélioration quantitative de la santé du patient. Ces études complètent le rôle d'alerte et d'identification du profil d'EI des médicaments joué par la notification spontanée et la pharmacovigilance stricto sensu. La pharmaco-épidémiologie permet de quantifier le risque à l'échelon de la population (66).

La méthodologie utilisée en pharmaco-épidémiologie s'inspire bien évidemment de l'épidémiologie. A l'inverse des essais cliniques qui sont contrôlés, la pharmaco-épidémiologie est observationnelle alliant l'approche descriptive non comparative décrivant les patients traités et les modalités de traitement à des approches plus analytiques comparatives qui analysent les facteurs de risque iatrogène par exemple ou l'efficacité.

Différents types de sources de données peuvent être utilisés pour réaliser ces études, comme les études de cohortes mais également les bases médico-administratives.

III.2. Les bases de données médicales et administratives

La pharmaco-épidémiologie s'appuie de nos jours sur des bases de données médicales et administratives (67). La possibilité d'exploiter ces bases dessine une toute nouvelle vision à la recherche pharmaco-épidémiologique en raison de la quantité d'informations qu'elles contiennent. Les bases de données médicales peuvent contenir des données issues des DME et fournies par le praticien. Ces données sont relatives aux : antécédents médicaux, antécédents de tabagisme ou alcoolisme, l'indice de masse corporelle (IMC), affections ambulatoires diagnostiquées et ses interventions, des examens de laboratoire et des informations sur les médicaments prescrits (différent de la notion de délivrance) (67). Les bases de données médico-administratives, quant à elles, sont principalement utilisées pour la facturation liée aux soins des patients. Leur utilité première ne relève donc pas de la santé publique. Pourtant les informations qu'elles contiennent deviennent pertinentes lorsqu'on les envisage d'un point de vue pharmaco-épidémiologique. En effet, elles peuvent permettre de caractériser la délivrance des médicaments prescrits par toute spécialité de prescripteurs confondue, ainsi que les diagnostics d'hospitalisation.

L'usage de ces deux types de bases dépend de la question de recherche, mais pouvoir relier ces bases entre elles permettrait d'obtenir à la fois des facteurs de confusion et les diagnostics. La pharmaco-épidémiologie étant la branche moderne de la pharmacologie clinique, l'usage des bases médico-administratives s'inscrit dans une démarche progressiste de conception d'une recherche. Plusieurs de ces bases existent dans le monde et ont prouvé leur apport à l'amélioration des connaissances sur les médicaments et sur les maladies.

III.3. La base de données médico-administratives française : le système national des données de santé

Plusieurs bases de données médicales et administratives existent en France mais leur utilisation en pharmaco-épidémiologie est potentialisée depuis la loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016 qui voit naître le Système National des Données de Santé (SNDS). Unique en Europe, voire au monde, le SNDS constitue une avancée considérable pour analyser et améliorer la santé de la population. Il a pour finalités de fournir des informations sur la santé,

l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale ; de définir, mettre en œuvre et évaluer les politiques de santé et de protection sociale, d'apporter des connaissances sur les dépenses de santé, d'assurance maladie et médico-sociales ; d'informer les professionnels de santé, les structures et les établissements sanitaires et médico-sociaux sur leur activité. Il a également pour mission la surveillance, la veille et la sécurité sanitaire et s'inscrit dans une démarche de recherche, d'études, d'évaluation, et d'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale (68).

Géré par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), le SNDS a permis de chaîner les données de plusieurs sources.

La première, et majoritaire, est le Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) qui, depuis 2003, représente la collecte des bases de données de l'assurance maladie française. Le système de santé français étant universel et couvrant à des degrés divers la plupart des dépenses médicales, la résultante en est une des plus grandes bases médico-administratives au monde, couvrant 99% de la population française, soit plus de 65 millions de personnes (69,70). Le SNIIRAM contient des données démographiques ; la notion de maladie chronique ou affection longue durée (ALD) et date du premier enregistrement de la maladie chronique ; les accidents du travail et maladies professionnelles ; les frais médicaux ambulatoires ; les données relatives aux médicaments remboursés, grâce au code d'enregistrement national unique, le code Identifiant de présentation (CIP), et aux codes ATC ; la date de la prescription et la nature du prescripteur ; la date de la délivrance ; la date et le motif de la consultation médicale, avec les procédures le cas échéant; la date et la nature des interventions paramédicales; la date et nature de tous les examens de laboratoire (mais sans les résultats) ; la date et nature des transports médicaux ; la date et la durée des admissions à l'hôpital, avec les groupes de diagnostics ; les jours de congés maladie payés.

La deuxième ressource du SNDS est le PMSI. Les données issues du PMSI sont un dispositif faisant partie de la réforme du système de santé français ayant pour but la réduction des inégalités de ressources entre les établissements de santé (ordonnance du 24/04/1996). L'objectif principal du PMSI est de procéder à l'analyse de l'activité médicale des établissements hospitaliers sur le territoire français à des fins d'allocation budgétaire aux établissements en fonction de leur activité (68). Tout séjour dans un établissement de santé,

public ou privé, fait l'objet d'un recueil systématique et minimal d'informations administratives et médicales qui sont utilisées principalement pour le financement des établissements de santé (tarification à l'activité) et pour l'organisation de l'offre de soins (planification). Le PMSI est géré par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Les informations recueillies au niveau de l'établissement sont centralisées au niveau national sur la forme d'un résumé de sortie anonyme (RSA). Depuis 2007, il est possible de relier tous les résumés de sortie d'hospitalisations pour un seul patient. Chaque RSA contient des informations médicales (les diagnostics et les procédures) ainsi que des informations de type administratif (identification de l'établissement, durée de séjour, mode d'entrée et de sortie dont, éventuellement, le décès) et sur le patient (sexe, âge, code géographique de résidence basé sur le code postal de résidence). Outre les RSA, les établissements doivent produire des informations sur le nombre de consultations et d'actes externes réalisés, sur la consommation de certains médicaments et dispositifs médicaux implantables (prothèses, implants) utilisés, sur les prélèvements d'organes sur les personnes décédées.

Ce recueil systématique couvre l'ensemble des hospitalisations en médecine, chirurgie et obstétrique (MCO), en soins de suite et réadaptation (SSR), en psychiatrie (RIM-P) et les hospitalisations à domicile (HAD). Les actes effectués au cours de l'hospitalisation sont codés selon la Classification Commune des actes médicaux (CCAM). Les diagnostics identifiés pendant les séjours à l'hôpital sont codés selon la CIM, 10ème édition (CIM-10). On distingue le diagnostic principal (la raison pour laquelle le patient a été admis dans l'unité et/ou hospitalisé), tous les diagnostics reliés (toutes les conditions qui auraient pu être liées au diagnostic principal) et tous les diagnostics associés significatifs (toutes les complications et morbidités qui pourraient avoir un impact sur l'évolution clinique). Les diagnostics sont codés selon la CIM-10 par le médecin en charge du patient ou par des opérateurs de données dédiés qui génèrent les codes à partir des dossiers médicaux des patients. La plupart des codes de la CIM-10 peuvent être classés comme des codes de "manifestation de la maladie" (liés aux maladies et autres états morbides) ou des codes de "cause externe de l'accident" (liés aux blessures, à l'empoisonnement et à certaines autres conséquences de causes externes de morbidité et de mortalité, telles que les EI dus aux médicaments). Cette base de données fournit donc une grande quantité d'informations épidémiologiques concernant les patients hospitalisés en France.

Les causes médicales de décès en provenance de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) depuis 1968 (base du CépiDC) alimentent également le SNDS. Ce recueil a pour but d'étudier l'évolution de la mortalité par cause médicale en France ainsi que les disparités socio-spatiales, faire des comparaisons internationales, analyser la mortalité évitable ou prématurée. Il contient les informations des certificats de décès (maladies ou affections morbides à l'origine du décès, identification de la cause initiale de décès telle que déclarée par le médecin, ainsi que d'autres facteurs y ayant contribué) ; des informations complémentaires (lieu du décès, notion de grossesse) et des informations relatives au défunt : âge et sexe, date de décès, département et commune de résidence et de décès.

Enfin, le SNDS permet également de chaîner les informations présentes dans le système d'information des maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH).

Le SNDS constitue un outil indéniable pour la réalisation d'étude sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Récemment, le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE a mené parallèlement deux études en vie réelle en utilisant les données du SNDS couplées à celles du système d'information Vaccin Covid (VAC-SI). Les deux cohortes constituées concernaient d'une part 15,4 millions de personnes âgées de 50 à 74 ans et d'autre part 7,2 millions de personnes âgées de 75 ans et plus. Les chercheurs ont ainsi étudié l'efficacité de la vaccination anti Covid-19 (vaccins Comirnaty® de Pfizer-BioNTech (ARNm BNT162b2), Spikevax® de Moderna (ARNm1273), et Vaxzevria® d'Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)) à prévenir les formes graves de cette infection, définies comme une hospitalisation pour COVID-19 ou un décès survenant au cours d'une hospitalisation pour COVID-19. Les deux cohortes avaient des résultats concordants, montrant une efficacité des trois vaccins avec une réduction du risque d'hospitalisation à partir du 14ème jour après l'injection de la seconde dose supérieure à 90% (71).

La pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie sont donc toutes les deux, de manière complémentaire, des atouts majeurs pour l'amélioration des connaissances sur le médicament et sur les maladies. Un exemple récent est celui des myocardites et péricardites potentiellement provoquées par les vaccins ARNm anti-COVID19 (Spikevax® et Comirnaty®). Une alerte de pharmacovigilance a été diffusé par l'ANSM le 19 juillet 2021 à l'attention des professionnels de santé suite à une évaluation du PRAC concluant à une possible association causale entre les vaccins à ARNm contre la COVID-19 et la survenue de myocardites et de péricardites (72). Cette alerte de pharmacovigilance a été confirmée par EPI-PHARE lors d'une étude pharmaco épidémiologique utilisant les données du SNDS, de VAC-SI et des tests de dépistage du SARS-CoV-2 (SI-DEP). Cette étude cas-témoins appariés retrouve une augmentation des risques d'hospitalisation pour myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination par ces deux vaccins, avec en particulier un risque 5 fois moindre dans la population de moins de 30 ans pour le vaccin Comirnaty® comparativement au vaccin Spikevax®. L'excès de cas de myocardite par million dans cette population était de 131,6 pour Spikevax® contre 26,7 pour Comirnaty® (73). L'alerte de pharmacovigilance a ainsi conduit à une étude pharmaco épidémiologique pour confirmer le signal puis à des recommandations de la HAS chez les moins de 30 ans préconisant le recours au vaccin Comirnaty® qu'il s'agisse de primo vaccination ou du rappel.

Une pathologie en particulier nous intéresse ici, et sera le fil conducteur majeur de ces travaux de thèse : l'insuffisance rénale aiguë. L'intérêt porté à cette pathologie tient dans la grande part qu'occupent les médicaments dans son étiologie ainsi que dans ses conséquences à court et à long terme, faisant de sa meilleure compréhension une véritable mission de santé publique, de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie.

IV. L'insuffisance rénale aiguë (IRA)

IV.1. Définition et classification

L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à une destruction progressive et irréversible des reins. A l'inverse, l'IRA est une altération rapide et habituellement réversible de la fonction

rénale engageant le pronostic vital à court terme. L'IRA est le reflet d'une diminution brusque de l'épuration rénale avec accumulation des produits azotés (urée, créatinine, acide urique) et plus d'une centaine de toxines, dites « urémiques », avec des effets délétères pléiotropes sur les différentes fonctions de l'organisme (74).

Jusqu'à la fin des années 2000, deux définitions de l'IRA existaient : AKIN et RIFLE (75,76). De ces 2 classifications complémentaires, largement utilisées en clinique et en épidémiologie, a émergé une nouvelle définition en 2012 à l'occasion de la révision des recommandations « Kidney Disease : Improving Global Outcomes – KDIGO » (77).

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

Tableau 3. Classification de l'IRA en grades de sévérité (KDIGO 2012)

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

IV.2. Étiologies

On distingue trois types d'IRA : l'IRA fonctionnelle ou pré rénale détectée par le biais de l'ionogramme urinaire ; l'IRA obstructive ou post rénale devant être évoquée systématiquement en première intention et détectée par une échographie de l'arbre urinaire ; et l'IRA organique détectée par un examen cyto bactériologique des urines, protéinurie des 24H et électrophorèse des protéines urinaires (78). Ces trois étiologies sont détaillées dans la **figure 3** ci-dessous (79).

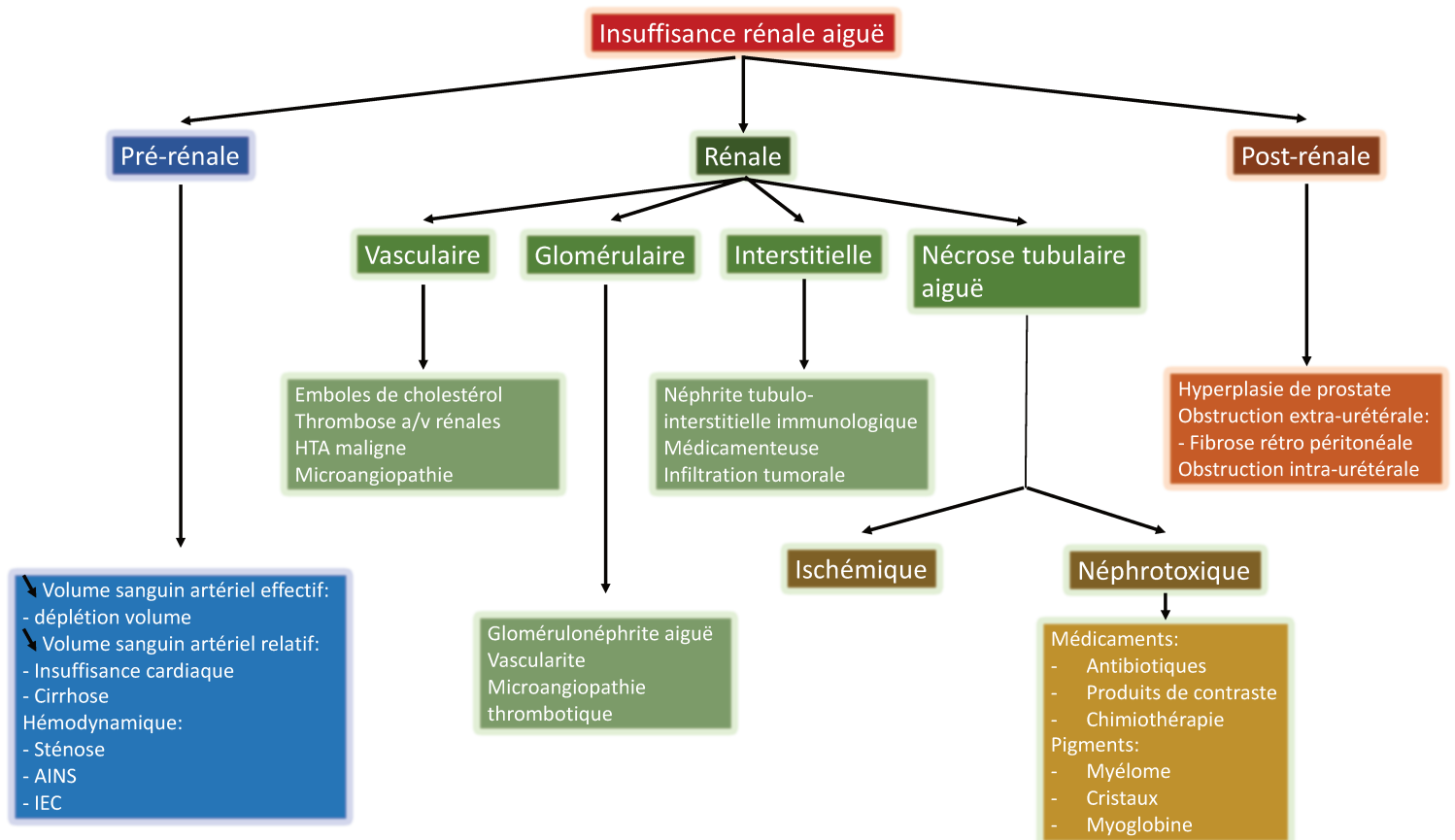


Figure 3 : Étiologies de l'insuffisance rénale aiguë (79)

IV.2.a IRA Pré-rénale ou fonctionnelle

Plusieurs situations peuvent conduire à une IRA fonctionnelle. Une hypovolémie secondaire à un choc ou à une vasodilatation systémique (dans un contexte d'anaphylaxie par exemple), une hyperhydratation extracellulaire secondaire à une hypovolémie efficace, une insuffisance cardiaque ou hépatocellulaire, un syndrome néphrotique ou une hypo albuminémie en sont des étiologies courantes. Enfin, la iatrogénie peut également induire une IRA fonctionnelle ; c'est notamment le cas avec les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (78).

IV.2.b IRA post-rénale ou obstructive

L'IRA obstructive peut être due à un obstacle sous-vésical lors d'une hypertrophie bénigne de prostate, prostatite, un cancer de la prostate, une sténose de l'urètre, une maladie du col vésical, un phimosis serré, une vessie neurologique, une prise d'anticholinergiques ou encore lors d'une tumeur pelvienne vésicale, utérine ou rectale. Il faut également évoquer un obstacle intra vésical et notamment un caillottage, une tumeur ou un calcul. Enfin, un obstacle urétéral bilatéral ou unilatéral sur rein unique, intraluminal (calcul, nécrose papillaire aiguë), pariétal (tumeur urothéliale, tuberculose urogénitale, sténose radique, endométriose) ou extra-pariétal est plus rare (fibrose rétro péritonéale, tumeur pelvienne localement avancée, adénopathies lombo-aortiques compressives) (78).

IV.2.c IRA organique ou rénale

Plusieurs causes peuvent induire une IRA organique. La principale cause d'atteinte parenchymateuse (rénale) est la nécrose tubulaire aiguë (NTA), souvent consécutive d'une IRA pré-rénale. L'ischémie (hypovolémie, hypotension, choc cardiogénique), la néphrotoxicité (antibiotiques ou produit de contraste) et le sepsis sont les mécanismes déclencheurs de la NTA principalement décrits (80). L'IRA organique peut également résulter d'une cause vasculaire lors d'une hypertension artérielle maligne, d'une micro angiopathie, d'une thrombose des artères rénales, et d'une maladie des embolies de cholestérol. La cause d'une IRA organique peut ensuite être glomérulaire lors d'une vascularite, d'une micro angiopathie thrombotique (tels qu'un syndrome hémolytique et urémique ou un purpura thrombotique thrombocytopénique) ou d'une glomérulonéphrite aiguë. Enfin, l'IRA organique peut avoir une origine interstitielle lors d'une infiltration cellulaire (hémopathies et sarcoïdose), d'une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) immunologique et lors d'une néphrotoxicité (avec notamment les pénicillines, AINS associés à un syndrome néphrotique, furosémide, sulfamides) (78,79).

IV.3 Épidémiologie

Il existe une disparité dans les causes d'IRA dans le monde : alors qu'elle est principalement liée à une déshydratation ou à une infection dans les pays en voie de développement, un agent néphrotoxique ou un état de choc circulatoire sont les plus souvent responsables dans les pays développés (81).

Selon une méta-analyse conduite entre 2004 et 2012, l'IRA toucherait, dans le monde, plus d'un adulte sur cinq à l'occasion d'une hospitalisation, avec un taux de mortalité associée supérieur à 20% (82). Moins étudiée que l'IRC, on sait aujourd'hui que les patients ayant développé une IRA gardent une mémoire de l'agression notamment en terme d'atteinte rénale aggravée (83). De plus, l'IRA constitue une part non négligeable des hospitalisations lorsqu'elle est acquise de manière communautaire (IRA-AC), et occasionne également des prolongations d'hospitalisations. La prévalence de l'IRA en milieu hospitalier varie entre 1,9 et 7,2% et des séances de dialyse extrarénale sont nécessaires chez plus d'un patient sur vingt lorsqu'elle survient en soins intensifs (84), ce qui augmente la mortalité des patients jusqu'à 50% (74).

Une revue de la littérature effectuée par Jacobs et Brivet montre qu'après une augmentation très importante dans les années 1950–1980, puis une certaine stabilité de 1980 à 1995, la mortalité liée aux IRA à l'hôpital semble diminuer (85). Ceci pourrait s'expliquer par une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'IRA, des diagnostics plus précoces et une meilleure prise en charge des IRA sévères. Les données retrouvées dans cette revue démontrent que les IRA d'origine iatrogène représentent maintenant 55 à 75 % des IRA admises en réanimation. Une cause toxique est retrouvée dans 20 à 30 % des cas.

IV.4 IRA avec une part médicamenteuse

IV.4.a Épidémiologie

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont responsables de 0,5 à 2 % des consultations en médecine ambulatoire et sont impliqués dans 4 à 10 % des admissions à l'hôpital (86). La iatrogénie médicamenteuse serait impliquée dans 2 à 12 % de la mortalité hospitalière (87). En France, l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) a objectivé

une incidence d'hospitalisations liées aux EIM de 3,6% dont la moitié serait évitable ou potentiellement évitable (88). Plus récemment, Laroche et al., avec l'appui du réseau français des CRPV, ont mené une étude prospective nationale de 4 mois dans le but de mettre à jour les données sur les hospitalisations liées aux EIM en France : l'étude IATROSTAT (89). Cette étude a montré que 8,5% des hospitalisations étaient dues aux EIM, avec un nombre annuel estimé de 212 500 hospitalisations et un taux de mortalité de 1,3%. Les troubles rénaux étaient la 3^{ème} cause d'EIM (11,3%).

Concernant plus spécifiquement l'IRA, la part médicamenteuse constitue l'une de ses principales causes (90). La prévalence d'IRA d'origine iatrogène a augmenté ces dernières années (91,92), notamment dans les unités de soins intensifs. Cette prévalence varie entre 8 à 60% selon les études (93), avec un recours à la dialyse dans 20% des cas et un taux de mortalité jusqu'à 25%. Selon la méta-analyse réalisée par Cartin-Ceba et al, chaque médicament néphrotoxique supplémentaire augmenterait le risque de développer une IRA de 53% (94).

IV.4.b Mécanismes de toxicité des principaux médicaments néphrotoxiques

Les médicaments entraînent majoritairement des IRA fonctionnelles ou organiques (79), et peuvent avoir plusieurs mécanismes de néphrotoxicité. Les diurétiques de l'anse, par exemple, peuvent réduire le débit de filtration glomérulaire (DFG) et entraîner une IRA fonctionnelle ; tout comme ils peuvent induire une néphrite interstitielle aiguë par un mécanisme immunoallergique. Les antibiotiques quant à eux peuvent provoquer une IRA par : NTA pour les aminoglycosides, néphrite interstitielle aiguë d'origine immunoallergique pour les bêta-lactames et néphropathie cristalline pour les sulfamides antimicrobiens (95).

Plusieurs études récentes ont étudié les médicaments néphrotoxiques, parmi lesquels on retrouve majoritairement les antiinfectieux (particulièrement les aminoglycosides, l'amphotéricine et les glycopeptides), les immunosuppresseurs (comme la ciclosporine, le méthotrexate, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire), les IEC et les ARA2, les produits de contraste iodés, les AINS et les diurétiques (90,93,95,96). Ces IRA d'origine iatrogène sont favorisées par la polymédication ; l'association d'AINS, d'IEC et diurétiques est

même qualifiée de «triple coup dur» ou « *triple whammy* » pour le rein (91,97). D’autres classes massivement prescrites et utilisées en automédication peuvent elles aussi être responsables d’IRA : c’est le cas des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Le tableau 4 présente les différents médicaments impliqués dans l’IRA, leurs mécanismes de toxicité et leurs caractéristiques cliniques (98–102).

Tableau 4 : Toxicité des principaux médicaments et classes médicamenteuses impliqués dans l’IRA (98–102)

Médicaments	Mécanismes de toxicité rénale	Caractéristiques cliniques
Aminoglycosides	- Nécrose tubulaire par augmentation de leur absorption au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales	- Nécrose tubulaire aigüe - Diminution du DFG
Amphotéricine B	- Nécrose tubulaire par augmentation de leur absorption au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales	- Altération de l'hémodynamique - Lésion des tubules distaux
Vancomycine	- Induction du stress oxydatif - Inflammation - Toxicité mitochondriale - Nécrose tubulaire - Précipitation intra tubulaire	- Nécrose tubulaire aigüe
AINS	- Réduction du débit sanguin de l'artériole afférente rénale par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices - Infiltration interstitielle par les lymphocytes T, les macrophages, les éosinophiles et les mastocytes provoquant une inflammation	- Affections glomérulaires - Altération de l'hémodynamique - Néphrite aigüe interstitielle d'origine allergique
IEC/ARA2	- Réduction de la pression sanguine artérielle par dilatation de l'artériole efférente rénale.	- Diminution du DFG - Altération de l'hémodynamique
Cisplatine	- Nécrose tubulaire par production de TNF-a, de facteur de croissance transformant bêta et des ERO	- Nécrose tubulaire aigüe - Modification de l'hémodynamique
Cidofovir/ Adefovir/ Tenofovir	- Nécrose tubulaire par toxicité mitochondriale	- Lésion des tubules proximaux
Cyclosporine/ Tacrolimus	Dysfonctionnement tubulaire réversible par : - Augmentation de facteurs vasoconstricteurs (endothéline, thromboxane, SRA) - Diminution de facteurs vasodilatateurs (NO, prostaglandine) - Inhibition de la COX2	- Réduction du DFG et du débit sanguin rénal
Produit de contraste iodé	- Nécrose tubulaire - Diminution de l'apport en oxygène	- Altération de l'hémodynamique

	<ul style="list-style-type: none"> - Vasoconstriction rénale - Augmentation du stress oxydatif - Ischémie médullaire 	
Méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> - Précipitation de la molécule mère et des métabolites dans la lumière tubulaire - Formation de radicaux d'oxygène - Diminution de l'activité de l'adénosine désaminase 	- Néphropathie cristalline
Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction croisée des cellules T dirigées contre les antigènes tumoraux et les cellules rénales - Augmentation de la production de cytokines pro inflammatoires - Production d'autoanticorps contre les cellules rénales 	- Néphrite aigüe interstitielle d'origine allergique
IPP	<ul style="list-style-type: none"> - Production d'autoanticorps contre les cellules rénales - Infiltration interstitielle par les lymphocytes T, les macrophages, les éosinophiles et les mastocytes provoquant une inflammation 	- Néphrite aigüe interstitielle d'origine allergique
Anti-VEGF	<ul style="list-style-type: none"> - HTA par augmentation du tonus vasculaire - Altération du signal du VEGF au niveau des glomérules - Augmentation de la protéinurie par sous-expression podocytaire et endothéliale des protéines de jonction 	- Micro-angiopathie thrombotique; glomérulopathie

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; COX2 : cyclooxygénase 2 ; DFG : débit de filtration glomérulaire; ERO : espèces réactives à l'oxygène ; HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; NO : monoxyde d'azote ; SRA : système rénine angiotensine ; TNF : facteurs de nécrose tumorale ; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, *Vascular endothelial growth factor*

V. Objectifs des travaux de thèse

Les bases de données de type Big Data offrent l'opportunité d'étudier les maladies et les EIM. Les objectifs de ces travaux de thèse étaient d'utiliser ces bases de données pour améliorer les connaissances sur les caractéristiques, les facteurs de risques, et les médicaments impliqués dans l'IRA ayant une part médicamenteuse. Afin de distinguer le potentiel des Big Data pour remplir ces objectifs, plusieurs bases différentes ont été utilisées.

La première base sur laquelle notre intérêt s'est porté est la base internationale de pharmacovigilance, Vigibase®, car elle permet d'identifier de potentiels « signaux » de pharmacovigilance. Afin de préciser son utilité dans l'identification des médicaments pour lesquels l'IRA n'est pas clairement reconnue comme l'un de leurs EIM, le choix s'est orienté vers deux traitements hypouricémians (THU), l'allopurinol et le fébuxostat, car leur risque

rénal est peu étudié alors qu'ils sont prescrits dans une population à risque de développer une IRA, à savoir des patients gouteux avec plusieurs comorbidités telles que l'IRC et avec une polymédication. L'objectif principal de cette étude était donc d'étudier la toxicité rénale associée à ces deux THU en population générale, puis selon le sexe, l'âge et la région de notification. Pour ce faire, une étude de disproportionnalité de type « cas/non-cas » a été réalisée sur VigiBase®. Ceci constitue le premier travail de cette thèse et est présenté en Chapitre 2.

Dans un second temps, l'objectif était d'utiliser les données locales du PMSI couplées aux données médicales du CHU d'Amiens-Picardie afin d'étudier l'apport des bases médico-administratives dans l'amélioration des connaissances sur l'IRA avec une part médicamenteuse. Pour cela, il semblait important de constituer une cohorte de patients atteints d'IRA grâce aux DME du CHU d'Amiens-Picardie et au PMSI local. Mais avant d'utiliser cette cohorte pour répondre à nos objectifs et de réaliser une étude à grande échelle sur le PMSI, il était primordial de déterminer la performance et la représentativité des codes utilisés pour les événements à étudier. En effet, le PMSI comme d'autres bases administratives hospitalières, a été créé principalement à des fins de remboursement et non pharmaco-épidémiologiques. L'objectif de cette deuxième étude, présentée dans le Chapitre III, était donc de valider la performance des codes CIM-10 de codages hospitaliers relatifs aux IRA et aux IRA médicamenteuses selon les caractéristiques des patients et celles de l'IRA.

Les objectifs de cette cohorte étaient ensuite d'améliorer les connaissances sur les IRA médicamenteuses, à la fois sur leurs proportions, leurs facteurs de risque, leurs évolutions à court-terme et leurs caractéristiques en fonction de leur lieu d'acquisition (communautaire ou hospitalière). Cette troisième étude est présentée en Chapitre 4.

Enfin, une utilisation combinée de la BNPV et du PMSI local du CHU d'Amiens grâce à la cohorte constituée nous semblait être la dernière étape pour progresser dans la compréhension de l'IRA avec une part médicamenteuse. En effet, la détermination de la fréquence de ces IRA est particulièrement difficile en n'utilisant que le PMSI ou des bases de pharmacovigilance. Calculer cette fréquence était l'objectif de notre quatrième étude grâce à une méthodologie de capture-recapture, tout en stratifiant sur le lieu d'acquisition de l'IRA médicamenteuse. Cette étude est présentée dans le Chapitre 5.

Chapitre 2 : Utilisation d'une base de données internationale pour répondre à la question du risque d'insuffisance rénale aiguë associée à l'allopurinol et au febuxostat

I. La goutte

I.1 Ses traitements

La goutte est le type d'arthrite inflammatoire le plus fréquent, se présentant comme une arthropathie microcristalline évoluant par poussées. Elle est due à un déséquilibre dans la synthèse endogène des purines, dont l'acide urique est le catabolite ultime. À pH physiologique, l'acide urique est presque totalement ionisé et est présent dans le plasma sous la forme d'urate de sodium. Cet acide faible peut s'accumuler de manière excessive et lorsque sa concentration dépasse sa solubilité plasmatique (aux alentours de $420\mu\text{mol/l}$), ou si le pH diminue, il précipite sous la forme des cristaux d'urate de monosodium (MSU) qui se déposent dans les tissus entraînant l'inflammation de la goutte (103). La formation d'acide urique est due à l'action d'une enzyme : la xanthine oxydase (XO). La XO est une enzyme composée de deux sous-unités comprenant (entre autres) un cofacteur de molybdène (Mo). La traduction de cette maladie est essentiellement articulaire.

Bien que la prévalence de la goutte varie considérablement d'un pays à l'autre (0,1% à 10%), une valeur supérieure à 1% est observée en Amérique du Nord, en Europe et dans la plupart des pays développés (104). En Europe, la prévalence peut atteindre jusqu'à 2,5%. Elle augmente avec l'âge et le ratio homme : femme est généralement compris entre 3 : 1 et 4 : 1. Une des comorbidités la plus souvent associée à la goutte est l'IRC.

Compte tenu de la prévalence élevée, du diagnostic erroné et du traitement sous-optimal, plusieurs sociétés savantes (telles que la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) (105), le Collège américain de rhumatologie (ACR) (106) et la Société Française de Rhumatologie (SFR) (107) ont révisé leurs lignes directrices sur la prise en charge de la goutte chronique respectivement en 2016 et en 2020.

Le traitement des poussées comprend en première ligne la colchicine, les AINS, et la corticothérapie (107). Ils peuvent être utilisés seuls ou en association, sans qu'une utilisation préférentielle soit prouvée à ce jour. Le choix est principalement orienté par la tolérance des médicaments et/ou leurs contre-indications. En seconde ligne, lors de poussées récurrentes ou de contre-indication aux molécules précédemment décrites, il est possible d'avoir recours aux

inhibiteurs de l'interleukine 1 (IL-1). En France seul le canakinumab, anticorps monoclonal humain dirigé contre l'IL-1 β (108), possède l'AMM dans l'arthrite goutteuse (commercialisé sous le nom d'Ilaris®).

Pour les patients présentant des poussées récurrentes de goutte, de tophi, d'arthropathie cristalline à l'urate et de calculs rénaux, les THU restent le traitement chronique de première intention (105,109). Leur initiation est recommandée dès le diagnostic de goutte, le plus tôt possible. La cible biologique à atteindre lors d'un traitement par THU est une uricémie inférieure à 360 μ mol/L (qui doit être maintenue à vie), voire 300 μ mol/L selon les patients. Tous les THU doivent être initiés à faible dose puis progressivement augmentés jusqu'à ce que la cible d'acide urique soit atteinte, tout en respectant les contre-indications et les restrictions de posologies. L'allopurinol, le plus ancien et le plus fréquemment prescrit des hypouricémiants, est commercialisé pour la première fois en 1966 (110,111). Analogue de la purine, il est hydrolysé par la XO pour donner l'oxypurinol, son métabolite actif principal et également inhibiteur de la XO. L'oxypurinol est principalement responsable de l'action thérapeutique de l'allopurinol par liaison étroite à l'ion molybdène réduit, Mo (IV). Le deuxième médicament le plus fréquemment prescrit est le fébuxostat, autorisé en France depuis 2008. Le fébuxostat est prescrit en seconde intention, lors d'une intolérance à l'allopurinol ou d'une insuffisance rénale sévère. Il s'agit d'un puissant inhibiteur sélectif non purine de la XO qui n'influence pas l'activité d'autres enzymes impliquées dans les voies de la purine ou de la pyrimidine (110). Le fébuxostat est structurellement distinct de l'allopurinol ; il peut inhiber à la fois les formes oxydées (VI) et réduites (IV) de Mo, ce qui permet un blocage plus efficace de la production d'acide urique et des espèces réactives à l'oxygène (ERO) (**Figure 4**).

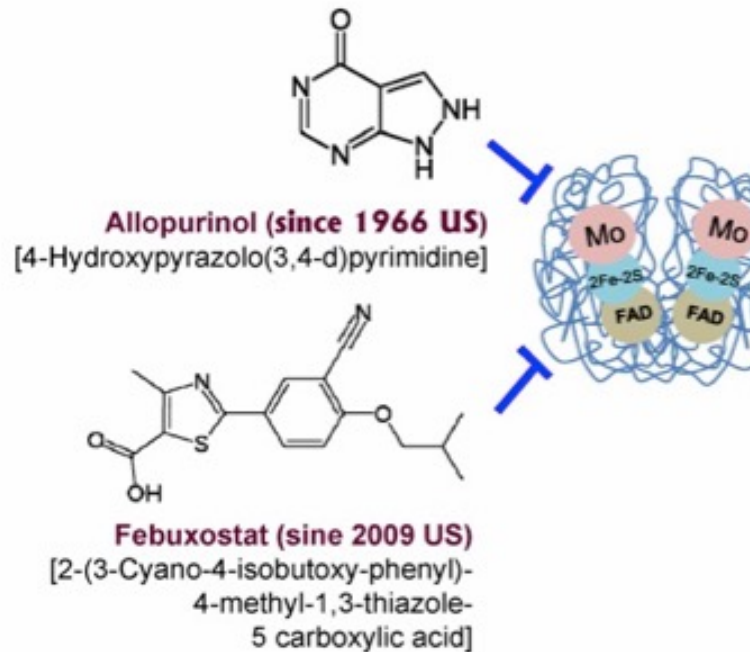


Figure 4 : Structure chimique de la xanthine oxydase et des THU inhibiteurs de la XO (110)

D'autres traitements sont disponibles en cas d'intolérance ou contre-indication aux inhibiteurs de XO, comme : les traitements uricosuriques (le benzbromarone, le probenecid et le lesinurad) et la pégloticase (Krystexxa®) (112).

I.2 Relation entre goutte, THU et IRA

Les études médico-économiques et les sociétés savantes placent l'allopurinol en première ligne de traitement par rapport au fébuxostat, du fait de son faible coût, sa longue expérience d'utilisation et son efficacité prouvée (105–107,113). Le choix entre ces deux médicaments dépend soit d'une intolérance en particulier à l'allopurinol, soit du statut rénal du patient. En effet, l'allopurinol est principalement excrété par les reins (114). Une insuffisance rénale, même si elle n'est pas une contre-indication à l'emploi de ce médicament, peut entraîner la rétention de l'allopurinol et de ses métabolites, ce qui prolonge leur demi-vie plasmatique et augmente le

risque d'EI graves de ce médicament, tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique (115,116). En revanche, le fébuxostat est principalement excrété par le foie et un ajustement de la posologie n'est donc pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (117).

Cependant, la sécurité de fébuxostat n'a pas fait l'objet d'une évaluation approfondie dans les études cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique sévère (c'est-à-dire un DFGe inférieur à 30 mL/min) (118–121). Les études publiées sur cette population ont été réalisées sur un petit nombre de patients -par exemple, seulement 36 patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade avancé 4 dans l'étude de Saag et al., dont 19 recevaient le fébuxostat en traitement (122). L'étude de Kim et al., retrouve quant à elle 63 patients atteints d'IRC stade 4-5 traités par fébuxostat(123). De plus, la période d'étude était relativement courte, de douze mois. La SFR ne contre-indique pas son utilisation dans cette population, mais recommande la prudence en soulignant que son profil d'efficacité/sécurité a été respecté dans ces études à faible effectif et pour la plupart rétrospectives (107).

Concernant l'allopurinol, deux récents essais randomisés contrôlés par placebo, l'essai PERL pour *Preventing Early Renal Loss* (124), et l'essai CKD-FIX pour *Controlled Trial of Slowing of Kidney Disease Progression from the Inhibition of Xanthine Oxidase* (125), ont étudié son efficacité dans la progression de la maladie rénale chronique. Aucune des deux études n'a montré un bénéfice de l'allopurinol, avec même des taux de mortalité augmentés par rapport au placebo : 3,8% contre 1,5% pour l'essai PERL ; et 6% contre 3% pour l'essai CKD-FIX. Farquhar et al., ont récemment publié une revue de la littérature qui retrouve 36 études évaluant l'efficacité et la sécurité des THU chez les insuffisants rénaux chroniques de stade 3 à 5 (126) : 12 études traitaient de l'allopurinol, et 10 du fébuxostat. Les auteurs ont conclu à un manque de preuve dans cette population concernant le profil d'efficacité/sécurité des THU.

L'emploi de ces 2 THU chez des patients atteints d'IRC doit donc être prudente. Cette population est à risque d'IRA car l'IRC en est un facteur de risque connu et ces deux pathologies sont liées (127,128). D'une part, l'IRA peut contribuer au développement et à la progression de l'IRC, en particulier lorsqu'elle est d'origine organique. D'autre part, les maladies rénales chroniques prédisposent ou sensibilisent les patients à l'IRA, et ralentissent la capacité de récupération des reins (129). De plus, les patients traités par ces THU ont d'autres facteurs

prédisposant à l'IRA comme l'âge, le sexe masculin (130,131), des comorbidités traitées par des médicaments néphrotoxiques comme les AINS, et des taux d'acide urique pouvant entraîner une néphropathie tubulo-interstitielle chronique appelée néphropathie d'acide urique (132). Grâce à la cohorte prospective CKD-REIN (*Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network*), Laville et al., ont montré que ces deux THU étaient prescrits chez 33,3% des patients atteints d'IRC (tout stade confondu) et chez pratiquement 40% pour ceux atteints d'IRC de grade 4 et 5 (133). Au vu des données disponibles, l'allopurinol et le fébuxostat sont donc prescrits dans une population à risque de développer une IRA, sans que leur sécurité y soit clairement établie.

L'étude du risque d'IRA avec le fébuxostat et l'allopurinol serait ainsi pertinente, en particulier dans cette population à risque. Mais ce risque est peu étudié. Une néphrite interstitielle et une toxicité rénale dues à une perturbation du métabolisme des pyrimidines ont pu être observées avec l'allopurinol (110). Ces EI sont pour la plupart retrouvés en cas de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse comme le DRESS (pour *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Dans ces cas-là, une néphrite tubulo-interstitielle à éosinophile et une vascularite nécrosante des artères intralobulaires peuvent apparaître, induisant une IRA qui nécessite souvent une dialyse (134). De plus, un traitement approprié par l'allopurinol provoquera une dissolution des gros calculs pelviens d'acide urique, avec la possibilité d'impact au niveau de l'urètre et d'IRA obstructive (135).

L'insuffisance rénale et les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse figurent dans le RCP du fébuxostat, mais sans plus de détails dans les essais cliniques (135). La NTI quant à elle a été ajoutée au RCP grâce aux données de pharmacovigilance. A notre connaissance, peu de données existent sur le risque d'IRA avec ces deux THU. Ce risque peut être appréhendé en utilisant des données de vie réelle, présentes dans les bases de données de pharmacovigilance.

II. Objectif de l'étude

Afin d'étudier le risque d'IRA associé à l'allopurinol et au fébuxostat, une étude de disproportionnalité de type « cas/non-cas » a été réalisée sur la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase®.

III. Résumé de l'article

Méthodes

Pour répondre à l'objectif principal de cette étude faisant l'objet de ce travail de thèse (c'est-à-dire étudier le risque rénal associé au fébuxostat et à l'allopurinol), une étude de disproportionnalité, ou « étude cas/non-cas », a été réalisée sur la base VigiBase®. Le principe de ce type d'étude a été expliqué au chapitre 1, paragraphe II.7.b.

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

L'analyse principale incluait toutes les notifications de VigiBase® avec comme SMQ large « insuffisance rénale aiguë ». Cette SMQ dite « large » (à l'inverse d'« étroite ») a été choisie de manière à ne pas exclure les cas d'IRA codées avec un autre terme MedDRA. Cette SMQ se concentre sur l'IRA (c'est-à-dire soudaine) potentiellement réversible, avec exclusion des termes de MedDRA pour l'IRC (avec une part médicamenteuse rapportée dans VigiBase®), et a déjà été utilisée dans d'autres études (90).

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

L'analyse principale de ce cas/non-cas consistait en une mesure de disproportionnalité entre l'IRA et tous les autres EIM. Cette disproportionnalité était exprimée en tant que ROR [IC 95%] pour le fébuxostat et l'allopurinol par rapport à tous les autres médicaments. Dans cette étude de cas/non-cas, **les cas** sont identifiés comme étant les médicaments dont les effets indésirables correspondent à la SMQ large « insuffisance rénale aiguë » sur la période d'étude. Ils sont dits exposés lorsqu'ils concernent le médicament d'intérêt (ici, fébuxostat (code ATC: M04AA03) ou allopurinol (code ATC: M04AA01)) ; ils sont dits non exposés lorsqu'ils concernent un autre médicament. **Les non-cas** correspondent à tous les médicaments qui ont d'autres effets indésirables notifiés que ceux de la SMQ « insuffisance rénale aiguë » sur la même période que celle des cas. Ils sont dits exposés lorsqu'ils concernent l'un des deux médicaments d'intérêt et non exposés lorsqu'ils ne les concernent pas.

Des analyses secondaires ont été effectuées en calculant le ROR par région, catégorie d'âge, sexe et indication de la goutte ainsi que plusieurs analyses de sensibilité pour anticiper et minimiser les différents biais liés aux études cas-non cas : biais d'information en limitant l'analyse aux notifications des professionnels de santé (37), biais de temporalité (136,137) par calcul d'un ROR par année de notification, biais de compétition (37,138,139) en excluant les médicaments néphrotoxiques, et enfin biais d'indication (56) en comparant directement le fébuxostat et l'allopurinol à d'autres médicaments de la même classe, soit les antigoutteux (code ATC M04AA). Finalement, pour évaluer la stabilité des résultats et s'assurer de l'absence de biais non détectés, des analyses ont été effectuées en sélectionnant l'ibuprofène comme contrôle positif (car ce médicament est connu pour induire des IRA) et l'alprazolam comme contrôle négatif (37).

Résultats

Parmi 3509 notifications concernant le fébuxostat comme médicament suspect et 18730 concernant l'allopurinol, respectivement 317 et 1008 cas d'IRA ont été identifiés.

Cet EIM a été signalé significativement plus fréquemment avec le fébuxostat et l'allopurinol qu'avec d'autres médicaments : ROR [IC95%] 5,67 [5,05-6,36] et 3,25 [3,05-3,47], respectivement. Pour les deux THU, le ROR était plus élevé chez les femmes que chez les hommes, respectivement 11,60 [9,74-13,82] contre 3,14 [2,69-3,67] pour le fébuxostat et 4,45

[4,04-4,91] contre 2,29 [2,11-2,50] pour l'allopurinol. Toutes les analyses de sensibilité ont confirmé la disproportionnalité pour ces deux médicaments, notamment lorsque les THU étaient les seuls médicaments suspectés (ROR [IC95] 3,15 [2,72-3,66] pour le fébuxostat, et 1,39 [1,27-1,53] pour l'allopurinol). Le ROR était même encore plus élevé lorsque les déclarations d'IRA impliquant des médicaments néphrotoxiques connus (à savoir les diurétiques, les IEC, les ARA2 et les AINS) étaient exclues (6,34 [5,65 à 7,11] pour le fébuxostat et 3,64 [3,42 à 3,88] pour l'allopurinol).

Les tableaux supplémentaires de cet article sont présentés en **Annexe 3**. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication en 2019 dans *Arthritis Research and Therapy*, présentée ci-dessous, ainsi que d'un e-poster à la Société Française de Rhumatologie de 2020, et à la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique de 2021.

IV. Article publié en 2019 dans *Arthritis Research and Therapy*, doi : 10.1186/s13075-019-2011-y.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Acute kidney injury associated with febuxostat and allopurinol: a postmarketing study



Amayelle Rey^{1,2†}, Benjamin Batteux^{1,2†}, Solène M. Laville³, Justine Marianne¹, Kamel Masmoudi¹, Valérie Gras-Champel^{1,2} and Sophie Liabeuf^{1,2,4*}



Abstract

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

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

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

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

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

Background

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

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

* Correspondence: Liabeuf.sophie@chu-amiens.fr

† Amayelle Rey and Benjamin Batteux contributed equally to this work.

¹Regional Pharmacovigilance Centre, Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Amiens, France

²MP3CV Laboratory, EA7517, University of Picardie Jules Verne, F-80000 Amiens, France

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



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

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

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

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

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

Materials and methods

Data source

Individual case safety reports (ICSRs) from VigiBase® (the World Health Organization (WHO)'s global database of suspected adverse drug reactions (ADRs)) were analyzed in a case/non-case disproportionality study. VigiBase® was established in 1968 and has been managed by the Uppsala Monitoring Centre [22] since 1978. It is the largest data resource of its kind in the world and contains over 20 million ICSRs on suspected ADRs submitted by more than 150 countries participating in the WHO's Program for International Drug Monitoring. The anonymized ICSRs are variously submitted by health professionals, patients, and pharmaceutical companies in the member countries. VigiBase® is continuously updated with the incoming ICSRs. Each ICSR includes anonymous administrative data (the country, and the reporter's qualification), patient information (age and gender), drug information (the international non-proprietary name or trade name, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, indication, start date, withdrawal date, dosage, and administration route), and information on the suspected ADR (coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) [23]. There are five levels to the MedDRA hierarchy, ranging from very general to very specific. MedDRA also includes standardized MedDRA queries (SMQs), which are collections of MedDRA terms consistent with a description of a clinical syndrome associated with ADR and drug exposure. As such, SMQs are useful for wide-ranging searches. If a drug is considered to be at least probably responsible for the adverse event, it is defined as “suspect” or “interacting” in the ICSR. If not, it is defined as “concomitant.” Probability scales are based on a variety of chronologic, semiologic, and/or bibliographic criteria [24]. Full information on ICSRs is given on the Uppsala Monitoring Centre's website [25].

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

Selection of cases and non-cases

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

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

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

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarize the baseline characteristics of the cases for febuxostat and allopurinol. We performed a primary case/non-case analysis in which the disproportionality between ARF and all other ADRs was expressed as the reporting odds ratio (ROR) [95% confidence interval (CI)] for febuxostat and allopurinol vs. all other drugs (Additional file 1: Table S2). If the ROR and the lower boundary of the 95%CI are greater than 1, the ADR of interest is reported more frequently with the drug of interest than with all other drugs. Moreover, it has been suggested that an ROR greater than 4.0 corresponds to a “large” effect size [27]. In the present case/non-case study, non-cases corresponded to all cases of ARF due to another drug than febuxostat or allopurinol spontaneously reported to VigiBase® during the study period. Secondary analyses were performed by calculating the ROR by region, age category, sex, and gout indication. To manage a possible bias due to a Weber

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

Results

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

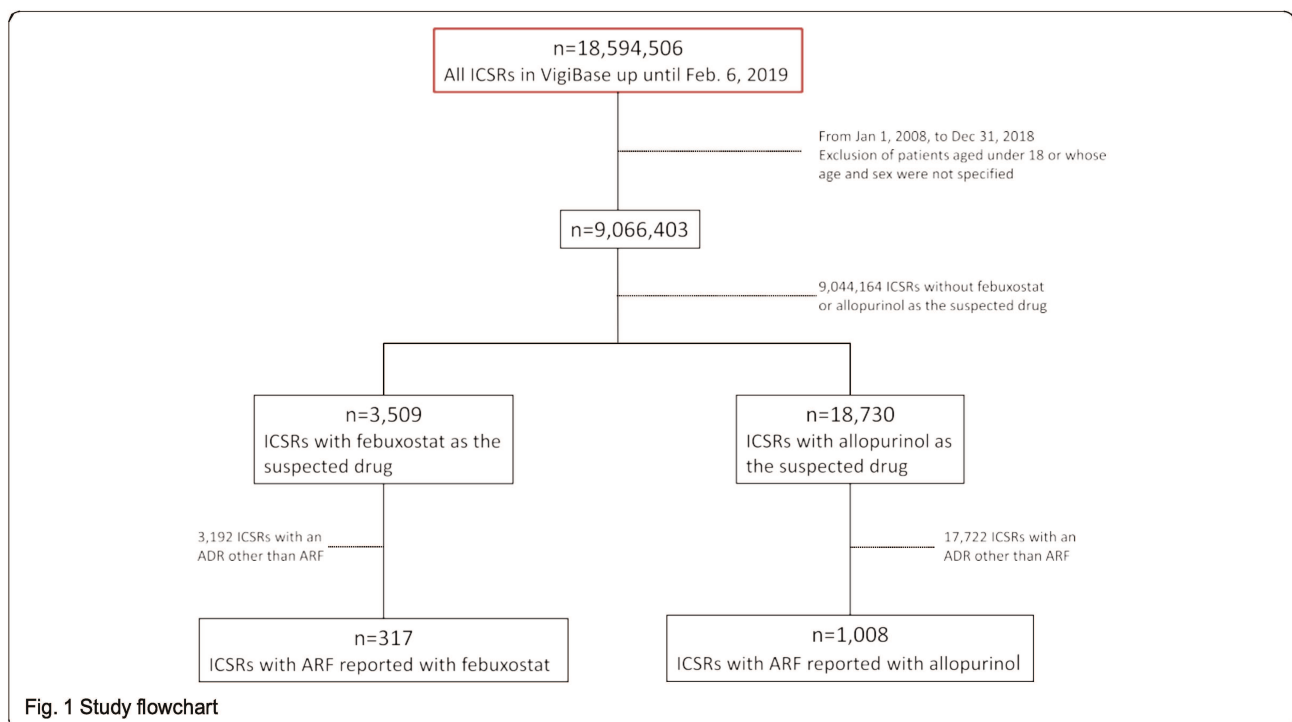


Fig. 1 Study flowchart

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

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

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

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

Table 1 Baseline characteristics of study cases with febuxostat and allopurinol

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

*Included Oceania and Africa

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

	Number	Percent
Febuxostat		
<i>Anti-anemics/antihemorrhagics</i>	64	11.4
Darbepoetin alfa	43	7.7
<i>Diuretics</i>	58	10.3
Furosemide	25	4.4
Hydrochlorothiazide	8	1.4
<i>Lipid-lowering agents</i>	39	6.9
Rosuvastatin	9	1.6
Simvastatin	7	1.2
<i>Immunosuppressive therapies</i>	37	6.6
Tocilizumab	15	2.7
<i>Calcium channel blockers</i>	33	5.9
Amlodipine	16	2.8
Nifedipine	7	1.2
<i>Antigout drugs</i>	31	5.5
Colchicine	15	2.7
Allopurinol	14	2.5
<i>NSAIDs</i>	17	3.0
Diclofenac	5	0.9
Ketoprofen	3	0.5
Allopurinol		
<i>Diuretics</i>	247	11.3
Furosemide	107	4.9
<i>Hydrochlorothiazide</i>	52	2.4
Spironolactone	37	1.7
<i>Antibiotics</i>	234	10.7
Amoxicillin	27	1.2
Sulfamethoxazole/trimethoprim	20	0.9
<i>Immunosuppressive therapies</i>	163	7.5
Tocilizumab	15	0.7
Cyclosporine	11	0.5
Lenalidomide	11	0.5
<i>ACEIs</i>	112	5.1
Perindopril	31	1.4
Ramipril	26	1.2
<i>Antigout drugs</i>	101	4.6
Colchicine	75	3.4
Febuxostat	14	0.6
<i>Sartans</i>	100	4.6
Valsartan	28	2.3
Irbesartan	19	0.9
<i>NSAIDs</i>	87	4.0
Ibuprofen	21	1.0
Diclofenac	15	0.7

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

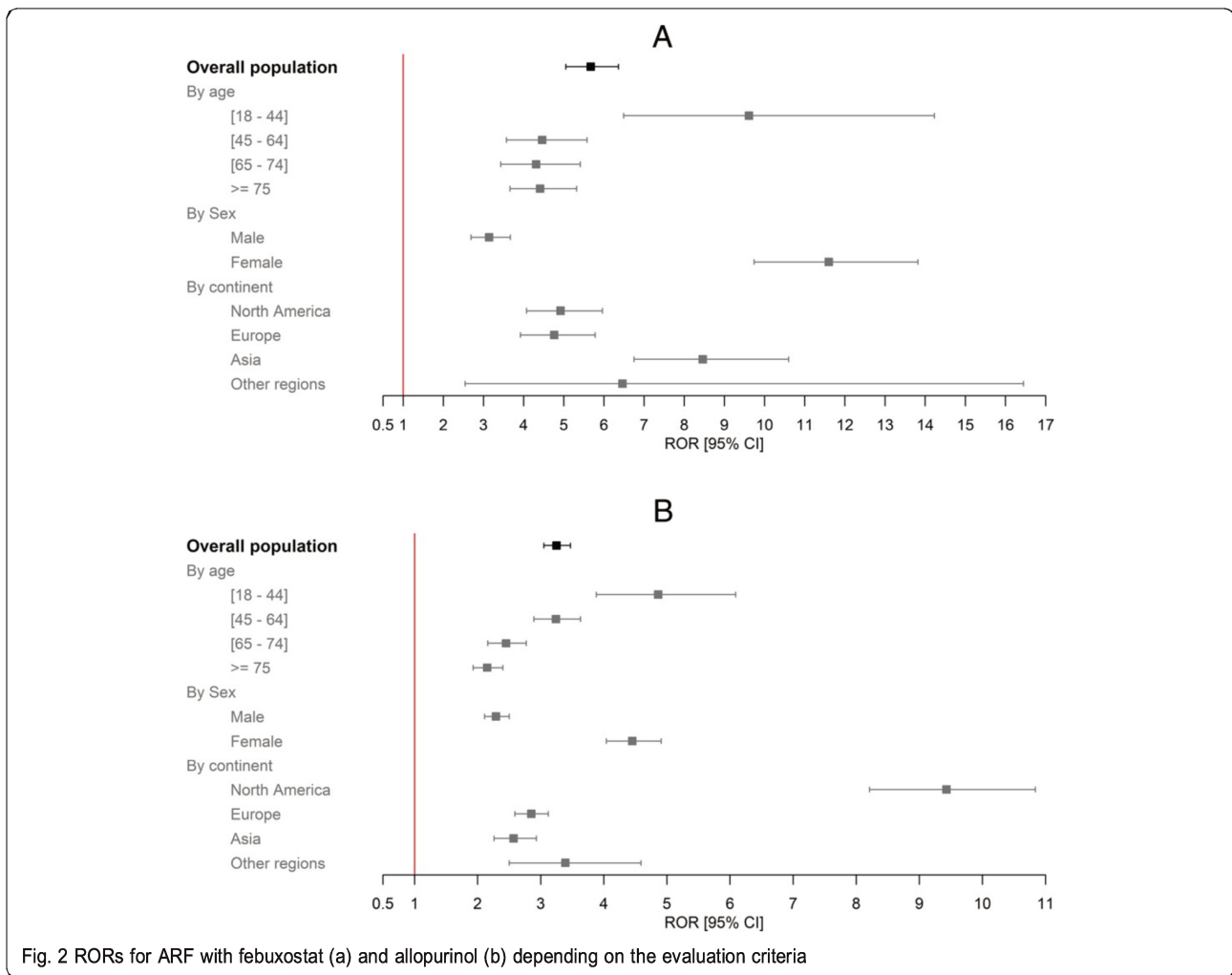
The secondary analyses were in line with the primary analysis and highlighted disproportionality (Fig. 2a,b). The highest RORs by region were found in Asia (8.46 [6.75–10.60] for febuxostat) and North America (9.43 [8.21–10.84]) for allopurinol). For both drugs, the ROR was higher in women than in men, respectively 11.60 [9.74–13.82] vs. 3.14 [2.69–3.67] for febuxostat and 4.45 [4.04–4.91] vs. 2.29 [2.11–2.50] for allopurinol. When considering the various age classes, the highest ROR was in the 18–44 class for both drugs. When we limited the analysis to the indication of gout, the RORs for febuxostat and allopurinol were respectively 2.53 [2.14–2.98] and 0.90 [0.80–1.01]. The per-year RORs for both drugs were significant and stable (Additional file 1: Table S3), with the exception of a peak in the ROR for febuxostat between 2011 and 2013 (e.g., 14.81 [9.82–22.34] in 2011).

The sensitivity analyses of ICSRs reported by health professionals only gave the same results as the primary analysis. When febuxostat or allopurinol was the only suspected drug, the ROR was still significant (3.15 [2.72–3.66] and 1.39 [1.27–1.53], respectively). The ROR was even greater when we excluded ICSRs involving the drugs mostly associated with ARF; the values were 6.34 [5.65–7.11] for febuxostat and 3.64 [3.42–3.88] for allopurinol (Table 3). When we set the reference group to “other XO inhibitors,” the ROR for febuxostat was 1.74 [1.53–1.99]. The ROR was 26.93 [25.49–28.44] for the positive control (ibuprofen) and 0.40 [0.34–0.47] for the negative control (alprazolam).

Discussion

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

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



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

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

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

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

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

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

known that underreporting is similar for drugs within a given class [51], and so, a comparison of allopurinol and febuxostat is possible. Also, pharmacovigilance databases are designed to detect signals, rather than to exhaustively record all ADRs [30, 31]. We did not have any information on over-the-counter medication use. This lack of information might have led to an underestimation of the use of associated drugs known to induce AKI (such as NSAIDs). Certain data on medications are not exhaustively recorded in VigiBase [52]. However, this information bias was anticipated and limited by analyzing only the cases in which sex and age were known. The proportion of missing data was high for some parameters (the indication, in particular); this limitation—inducing a lack of power—might explain why the ROR was no longer significant with allopurinol when the analysis was limited to the indication of gout. Lastly, VigiBase® does not contain comprehensive information on the patient's medical history, which prevented us from analyzing other risk factors possibly associated with AKI. Likewise, VigiBase® does not contain detailed information on the patient's clinical status, such as the seriousness or etiology of previous AKI or CKD. In contrast, our study has several important strengths linked to its case/non-case design [30, 31]. Firstly, we studied the world's largest pharmacovigilance database. Second, more than 150 countries participate in the WHO Program for International Drug Monitoring, accounting for over 90% of the world's population. Hence, the data were exhaustive and reflected “real-life” medication use. Thirdly, the case/non-case study is a validated method of investigating disproportionality between reports and drugs. It has already been shown that this kind of study can detect signals for rare ADRs [30, 31]. We choose to calculate ROR as a measure of disproportionality; a study of disproportionality indices in the FDA reporting database concluded that the ROR gives the best results [53]. Furthermore, we checked the consistency of our results using positive and negative controls. We also managed competition bias by excluding ICSRs that involved drugs frequently associated with AKIs because they could distort the signal and lead to false-positive results. For both febuxostat and allopurinol, the signal in the latter analysis was even stronger than in the primary analysis, which reinforces the putative involvement of these drugs in the occurrence of AKI.

Conclusion

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

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

Supplementary information

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

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

Abbreviations

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

Acknowledgements

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

Authors' contributions

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

Funding

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

Availability of data and materials

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

Ethics approval and consent to participate

Not applicable

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

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

Received: 18 July 2019 Accepted: 23 September 2019

Published online: 08 November 2019

References

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

review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:1–15.

20. Awdishu L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(6):484–90.
21. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):798–810.
22. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: basic facts. *Drug Inf J.* 2008;42(5):409–19.
23. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf.* 1999;20(2):109–17.
24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45.
25. [vigibase-the-vital-importance-of-quality-2017.pdf](https://www.who-umc.org/media/163807/vigibase-the-vital-importance-of-quality-2017.pdf) [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/media/163807/vigibase-the-vital-importance-of-quality-2017.pdf>.
26. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204.
27. Rosenthal JA. Qualitative descriptors of strength of association and effects size. *J Soc Serv Res.* 1996;21(4):37–59.
28. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy.* 2004;24(6):743–9.
29. Wallenstein EJ, Fife D. Temporal patterns of NSAID spontaneous adverse event reports: the weber effect revisited. *Drug Saf.* 2001;24(3):233–7.
30. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database: commentary. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(6):905–8.
31. Faillie J-L. Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Therapies.* 2018;73(3):247–55.
32. Pariente A, Didailler M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(11):1166–71.
33. Ghane Shahrbafe F. Drug-induced renal disorders. *Drug-Induced Ren Disord.* 2015;(3). [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>.
34. Montastruc F, Benevent J, Rousseau V, Durrieu G, Sommet A, Montastruc J-L. Risk of diabetes with fibrates and statins: a pharmacoepidemiological study in VigiBase®. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019;33(1):108–12.
35. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58–66.
36. Venkatchalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1765–76.
37. He L, Wei Q, Liu J, Yi M, Liu Y, Liu H, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney Int.* 2017;92(5):1071–83.
38. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review. *Nephro-Urol Mon.* 2015;7(3) [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://numonthly.com/en/articles/17199.html>.
39. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort: adequacy of drug prescriptions in CKD patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2811–23.
40. Stamp LK, Wright DFB, Dalbeth N. Restricting maintenance allopurinol dose according to kidney function in patients with gout is inappropriate! *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1378–9.
41. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2529–36.
42. Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, Neogi T. Association of chronic kidney disease with allopurinol use in gout treatment. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1526.
43. Kim S, Kim H-J, Ahn H-S, Oh SW, Han KH, Um T-H, et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36(3):274–81.
44. Saag KG, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Kisfalvi K, et al. Efficacy and safety of febuxostat extended and immediate release in patients without and renal impairment: a phase III placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):143–53.
45. Ikeda M, Swide T, Vayl A, Lahm T, Anderson S, Hutchens MP. Estrogen administered after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation ameliorates acute kidney injury in a sex and age-specific manner. *Crit Care.* 2015;19(1):332.
46. Boddu R, Fan C, Rangarajan S, Sunil B, Bolisetty S, Curtis LM. Unique sex and age-dependent effects in protective pathways in acute kidney injury. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2017;313(3):F740–55.
47. Wei Q, Wang M-H, Dong Z. Differential gender differences in ischemic and nephrotoxic acute renal failure. *Am J Nephrol.* 2005;25(5):491–9.
48. Phillips EJ, Chung W-H, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):S60–6.
49. Baehr A, Peña JC, Hu DJ. Racial and ethnic disparities in adverse drug events: a systematic review of the literature. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2015;2(4):527–36.
50. UMC | VigiBase [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>.
51. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
52. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(2):127–40.
53. Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, Lin X, Buncher CR, Patel NC. Comparison of sensitivity and timing of early signal detection of four frequently used signal detection methods: an empirical study based on the US FDA adverse event reporting system database. *Pharm Med.* 2008;22(6):359–65.
54. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961–73.
55. Iyngkaran P, Liew D, McDonald P, C. Thomas M, Reid C, Chew D, et al. Phase 4 studies in heart failure: what is done and what is needed? *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(3):216–30.

Publisher's Note

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

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

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

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



**Chapitre 3 : Utilisation des bases de données
hospitalières pour identifier et caractériser les IRA
acquises en communauté, à l'hôpital, et avec une part
médicamenteuse**

I. Intérêt des codages hospitaliers dans l'identification des maladies

Comme présenté en introduction générale, les bases de données administratives hospitalières constituent une source importante d'informations sur la population et sont donc très utiles pour mener de grandes études observationnelles (140) dans la recherche clinique, épidémiologique et pharmaco-épidémiologique (141,142). Ceci est facilité par l'utilisation mondialement généralisée d'un même système de codage des maladies pour la facturation : la CIM, actuellement dans sa 11ème édition. L'utilisation de ces bases est peu coûteuse et présente moins d'obstacles logistiques que les études de cohortes prospectives classiques (143). La base française hospitalière, détaillée dans le chapitre 1, partie II.3.c., est le PMSI.

Cependant, comme d'autres bases administratives hospitalières, le PMSI a été créé principalement à des fins de remboursement. Avant de réaliser une étude à grande échelle sur cette base de données, il est important de déterminer la performance et la représentativité des codes utilisés pour les événements à étudier. En effet, les codes CIM ne reflètent pas toujours exactement les événements réels qui se produisent. L'attribution des diagnostics du code CIM n'est pas une science exacte et est ouverte à l'interprétation du codeur. Coder l'affection qui maximisera le remboursement est un phénomène bien connu (144). Lorsque de telles erreurs existent et que les chercheurs ne valident pas les codes CIM avant leur utilisation à des fins autres que budgétaire, des données inexactes peuvent être incluses dans l'étude. Or, des données exactes et précises sont importantes pour les soins aux patients, les décisions politiques et la santé publique (145).

Par exemple, en s'intéressant aux événements hémorragiques, Joos et al., ont constaté que l'utilisation des codes CIM10 correspondant, non validés, était peu précise en comparaison aux codes CIM10 utilisés avec une relecture des DME(145,146). Leur étude a donc eu pour but de valider des codes CIM10 relatifs aux hémorragies dans le SNIIRAM et le PMSI, et ils ont conclu que ces codes pouvaient exclure de manière fiable les hospitalisations pour hémorragie chez les patients sous traitement anticoagulant mais qu'en raison des taux inacceptables de faux positifs (valeur prédictive positive à 52.5% (43.2–61.6)), ces codes CIM-10 ne devraient pas être utilisés pour identifier les complications hémorragiques sans un examen de confirmation des DME. Dans un même registre, Osmont et al., ont évalué les performances d'une requête basée sur une sélection de codes CIM10 relatifs à certains EIM graves survenus à l'hôpital ou ayant entraîné une hospitalisation(147), concluant que certains codes CIM10 avaient un rendement, c'est-à-dire une proportion de cas retenus par rapport aux cas identifiés

particulièrement intéressant, supérieur à 40 %. Ici, l'utilisation du PMSI couplée aux données des CRPV s'est révélée être un outil de veille pour la détection de signaux d'EIM graves. D'autres auteurs ont utilisé le PMSI pour valider des codes CIM10 spécifiques, tels que ceux relatifs aux complications infectieuses de la radiologie interventionnelle endoartérielle (148) ou encore au myélome (149).

L'intérêt de valider les codes CIM10 relatifs à l'IRA avant de les utiliser pour détecter cette pathologie dans une base de données de type Big Data est donc une étape préliminaire primordiale. Pourtant, bien que l'IRA soit souvent identifiée par les codes de facturation des hôpitaux dans les études épidémiologiques, leur validité n'est pas toujours étudiée. Sur des bases de données administratives nord-américaines, Grams Me et al. ont mené à bien ce type d'études, concernant les codes de facturation CIM-9 de l'IRA (150). D'autres auteurs ont spécifiquement validé ces codes dans des populations spécifiques telles que les personnes âgées (151), les transplantés rénaux (152) et une population pédiatrique (143).

La validation des codes CIM10 utilisée pour identifier les IRA sur les données françaises en population générale est peu étudiée à notre connaissance, et l'influence du type d'IRA (acquise en communauté (AC), acquise à l'hôpital (AH) ou avec une part médicamenteuse) et les caractéristiques des patients sur la performance de ces codes, encore moins. Pourtant, l'étiologie diffère selon le type d'IRA ainsi que les caractéristiques de l'évènement.

II. Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la proportion des différents types d'IRA (IRA-AH, IRA-AC et IRA médicamenteuses), les caractéristiques des patients et de celles de l'IRA. Puis, nous avons évalué la performance de plusieurs codes CIM-10 identifiant l'IRA selon les caractéristiques de l'épisode d'IRA (son lieu d'acquisition, le grade KDIGO, l'étiologie médicamenteuse, le recours à la dialyse, l'évolution à court terme, l'unité médicale d'hospitalisation et la durée du séjour hospitalier) et selon les caractéristiques des patients (âge, sexe, comorbidités).

III. Résumé de l'article

Méthodes

Une étude rétrospective monocentrique, appelée " IRA-PMSI ", a été menée au CHU d'Amiens Picardie du 1er janvier 2019 au 30 juin 2019. Cette étude a été approuvée par un comité d'éthique indépendant (CPP Nord Ouest II, Amiens, France ; référence RCB 2020-A00556-33). Conformément à la législation française sur les études non interventionnelles, les patients ont reçu des informations sur l'étude et étaient libres de refuser de participer.

Les critères d'inclusion étaient l'âge de plus de 18 ans et au moins deux mesures disponibles de la créatinine plasmatique pendant le séjour à l'hôpital. Les critères d'exclusion comprenaient un diagnostic d'IRC en stade terminal traité par dialyse, une transplantation rénale pendant la période d'étude, une IRA post-partum et une hospitalisation unique aux urgences, ou au laboratoire d'analyses biologiques ou dans une unité de soins de longue durée.

Les DME de chaque patient éligible ont été manuellement examinés afin d'identifier les cas d'IRA et de distinguer l'IRA-AH, l'IRA-AC et l'IRA avec une part médicamenteuse. La part médicamenteuse a notamment nécessité l'application de l'échelle de Naranjo et cette méthodologie est détaillée dans le chapitre 3, partie III. Une seule IRA par séjour hospitalier a été étudiée. Si un patient présentait plusieurs IRA au cours d'un même séjour hospitalier, seul le premier événement était retenu. Si un patient avait plusieurs séjours à l'hôpital et plusieurs épisodes d'IRA, chaque épisode a été considéré indépendamment. Un algorithme a ensuite été construit, basé à la fois sur le diagnostic évoqué par le médecin dans le DME et sur l'élévation de créatininémie plasmatique retrouvée via les données de laboratoire, puis appliqué manuellement sur chaque patient inclus afin de détecter les cas d'IRA-AC, d'IRA-AH et d'IRA médicamenteuse.

Pour chaque épisode d'IRA identifié, des données sociodémographiques et relatives à l'épisode d'IRA ont été relevées grâce à la lecture de chaque DME.

Grâce à une collaboration avec le département d'informatique médicale (DIM) une extraction des diagnostics relatifs à l'IRA de chaque séjour, codés selon la CIM-10, a été obtenue à partir du PMSI local et a été analysée. Des codes de "manifestation de la maladie" (soit directement reliés à l'IRA) et de "cause externe de l'accident" (relatif aux EIM globaux) ont été utilisés.

Des analyses descriptives ont été utilisées pour caractériser la population étudiée. Les patients ont été répartis en fonction du type d'IRA (AC ou AH). Les groupes ont été comparés à l'aide du test t de Student, du test U de Mann-Whitney, du test du chi-deux ou du test de Fisher, selon la distribution des variables.

Le calcul de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) (153) des codes CIM10 a ensuite été effectué afin de tester leur performance. Les aires sous la courbe ROC ont également été calculées. Des analyses secondaires ont été menées afin d'estimer cette performance en fonction des caractéristiques de l'épisode d'IRA et des caractéristiques des patients. Des analyses de sensibilité ont également été conduites.

Résultats

Sur les 2 473 patients inclus, 1 557 ont présenté une IRA : 59,3% étaient acquises à l'hôpital et 41,7% en communauté. Les patients atteints d'IRA-AC avaient une meilleure évolution à court terme de leur fonction rénale et un taux de décès plus faible (7,6 %, contre 20 % pour l'IRA-AH). Une IRA sur trois avait une part médicamenteuse. L'utilisation à la fois de codes de "manifestation de la maladie" et de "cause externe" donnait une spécificité et une VPP très élevée (respectivement 94,8% et 94,9%) tandis que la VPN et la sensibilité étaient modérées (respectivement 56,7% et 57,4%). La sensibilité était plus élevée pour l'IRA-AC (72,2 %, contre 47,2 % pour l'IRA-AH), pour une IRA plus sévère (82,8 % pour une IRA de grade 3 contre 43,7 % pour une IRA de grade 1) et pour les patients atteints d'IRC. L'utilisation d'un code CIM-10 spécifique à l'IRA médicamenteuse (« N14x ») avait à elle seule une très faible sensibilité (1,8 %), alors que la combinaison de codes d'EIM avec ceux spécifiques à l'IRA a augmenté la sensibilité (65,2%).

IV. Article publié en octobre 2021 dans *Journal of Nephrology*, doi : 10.1007/s40620-021-01174-z.

Use of a hospital administrative database to identify and characterize community-acquired, hospital-acquired and drug-induced acute kidney injury.

Amayelle Rey, PharmD, ^{1,2} Valérie Gras-Champel, PharmD, PhD^{1,2}, Thibaut Balcaen MD ³, Gabriel Choukroun, MD, PhD ^{2,4}, Kamel Masmoudi, MD ¹, Sophie Liabeuf, PharmD, PhD^{1,2}

¹ Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Amiens, France

² MP3CV Laboratory, EA7517, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France

³ Medical Information Department, Amiens University Hospital, Amiens, France

⁴ Division of Nephrology, Amiens University Hospital, Amiens, France

Corresponding author: Sophie Liabeuf, Clinical Pharmacology Division, Amiens University Hospital, Avenue René Laennec, F-80000 Amiens, France.

Tel.: +33-322-087-995; Fax: +33-322-087-990; E-mail: liabeuf.sophie@chu-amiens.fr

Key words: acute kidney injury, hospitalized patients, electronic medical records, administrative database, ICD-10.

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) has serious short- and long-term consequences. The objective of the present study of a cohort of hospitalized patients with AKI was to (i) evaluate the proportions of patients with hospital-acquired (HA) AKI and community-acquired (CA) AKI, the characteristics of the patients and the AKIs, and the short-term outcomes, and (ii) determine the performance of several ICD-10 codes for identifying AKI (both CA and HA) and drug-induced AKI.

Methods: A cohort of hospitalized patients with AKI was constituted by screening of our hospital's electronic medical records (EMRs) for cases of AKI. We distinguished between and compared CA-AKI and HA-AKI and evaluated the proportion of AKIs that were drug-induced. The EMR data were merged with hospital billing codes (according to the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10)) for each hospital stay. The ability of ICD-10 codes to identify AKIs (depending on the type of injury) was determined by calculating the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV). Lastly, we sought to validate specific ICD-10 codes for drug-induced AKI.

Results: Of the 2473 patients included, 1557 experienced an AKI (HA-AKI: 59.3%; CA-AKI: 40.7%). Patients with CA-AKI had a better short-term outcome and a lower death rate (7.6%, vs. 20% for HA-AKI). One AKI in three was drug-induced. The combination of AKI codes had a very high specificity (94.8%), a high PPV (94.9%), a moderate NPV (56.7%) and moderate sensitivity (57.4%). The sensitivity was higher for CA-AKI (72.2%, vs. 47.2% for HA-AKI), for more severe AKI (82.8% for grade 3 AKI vs. 43.7% for grade 1 AKI), and for patients with CKD. Use of a specific ICD-10 code for drug-induced AKI (N14x) alone gave a very low sensitivity (1.8%), whereas combining codes for adverse drug reactions with AKI-specific codes increased the sensitivity.

Conclusion: Our results showed that the combination of an EMR-based analysis with ICD-10-based hospital billing codes gives a comprehensive “real-life” picture of AKI in hospital settings. We expect that this approach will enable researchers to study AKI in more depth.

Background

Acute kidney injury (AKI) is a commonly encountered syndrome that is associated with various aetiologies and pathophysiological processes. It corresponds to a rapid and usually reversible impairment of kidney function that is immediately life-threatening and can also have serious long-term consequences¹. AKI is now acknowledged to be a major risk factor for incident chronic kidney disease (CKD), accelerated progression to end-stage renal disease (ESRD), and non-recovery of kidney function^{2,3}.

Community-acquired (CA) AKI accounts for a non-negligible proportion of hospital admissions, whereas hospital-acquired (HA) AKI can prolong hospitalization; AKI therefore increases hospital costs⁴. A systematic review of 312 cohort studies and a total of 49 million patients (mostly in developed countries) found that AKI occurred in one in five adults hospitalized with acute illness, and that the pooled AKI-associated mortality rates were 23.9% in adults [95% confidence interval (CI): 22.1 – 25.7]⁵. In line with the high incidence and the high mortality rate associated with HA-AKI, most studies have focused on this entity. Hence, only a few recent studies have analyzed the characteristics of patients with CA-AKI and compared them with patients with HA-AKI^{6,7}.

AKI is potentially treatable and reversible. Therefore, the identification of risk factors for AKI is of major interest for early detection. Drugs constitute one of the leading causes of AKI⁸ and are the third to fifth leading cause of hospital-acquired AKI⁹. A proportion of these drug-induced AKI events is probably preventable. The prevalence of drug-induced AKI has increased in recent years in general and in intensive care units (ICUs) in particular^{9,10}.

Hospital administrative databases constitute an important source of population-based information and are very useful for conducting large, observational studies¹¹ with applications in clinical and health services research - particularly in epidemiology and pharmaco-epidemiology^{12,13}. This is facilitated by the widespread use of the same system for coding health disorders and conditions: the International Classification of Diseases (ICD, currently in its 11th edition). The research use of hospital administrative databases is inexpensive and has fewer logistical barriers than conventional, prospective cohort studies¹⁴. The French Medical Information System Program (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* [PMSI]) is the French national hospital discharge database, covering nearly 65 million people¹⁵. It contains administrative and medical data on all hospital stays in public- or private-sector healthcare establishments in France since 2007. However, like other hospital administrative databases, the PMSI was primarily created for reimbursement purposes. Before conducting a large-scale study of this database, it is important to determine the performance and representativeness of the codes used for the events to be studied. In the PMSI, various ICD 10th edition (ICD-10) codes have been studied and validated in fields such as anticoagulant-related bleeding events¹⁶, adverse drug reactions (ADRs)¹⁷, infectious complications of endoarterial interventional radiology¹⁸, and myeloma¹⁹.

Although AKI is often identified by hospital billing codes in epidemiologic studies, its accuracy is not always studied. North American administrative databases have been used to validate ICD-9 billing codes for AKI²⁰ and to study AKI in specific populations (such as older adults²¹, kidney transplant recipients²², and a paediatric population¹⁴). In a systematic review of observational studies describing the validity of administrative database codes for AKI, Vlasschaert et al., concluded that the codes' specificity and negative predictive values were high but that the sensitivity and positive predictive values were variable and generally poor²³. However, the degree of interstudy heterogeneity was high, most of the studies used ICD-9 codes, and few studies looked at the influence of the patients' characteristics and the AKI's outcomes on code accuracy.

To the best of our knowledge, ICD-10 codes have not been validated for AKI French data, and the influence of the type of AKI (CA, HA or drug-related) on the codes' performance has not previously been evaluated.

The objectives of the present study of a cohort of hospitalized patients with AKI were to (i) evaluate the proportion of different types of AKI, the patients' and AKI characteristics and short-term outcome and (ii) assess the performance of several ICD-10 codes for identifying AKI (CA and HA) and drug-induced AKI.

Materials and Method

Study design and population

We conducted a single-centre retrospective study ("IRA-PMSI") at Amiens Picardie University Hospital (Amiens, France) from January 1st, 2019, to June 30st, 2019. In 2019, this hospital had 1,664 beds and places, including 1,238 in medicine, surgery and obstetrics wards. A total of 60,134 patients were admitted during the year, including 289 to the transplantation unit (82 for kidney transplantation), 2,566 to the cardiothoracic surgery unit, 787 to the ICUs, and 1,285 to the nephrology department.

The study's objectives and procedures were approved by an independent ethics committee (*CPP Nord Ouest II*, Amiens, France; reference RCB 2020-A00556-33). The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04923750). In line with the French legislation on non-interventional studies, patients were provided with information about the study and were free to refuse to participate.

Firstly, we automatically extracted patients with at least two creatinine assays with a change of 1.5 or more during the study period (Figure 1). Secondly, we manually applied the main inclusion criteria reviewing each patient's EMR: age over 18 and at least two available plasma creatinine assays on two different days during the hospital stay. The exclusion criteria included a diagnosis of ESRD requiring dialysis, kidney transplantation during the study period, postpartum AKI, an emergency department visit, a hospital visit for laboratory tests only, and admission to a long-term care unit. In order to identify cases of AKI, each eligible patient's electronic medical records (EMRs) were manually reviewed by expert pharmacologists, with the assistance of a computerized provider order entry system (DxCare®, Medasys, France). DxCare® is a clinical data warehouse that can incorporate EMR data.

The pharmacologists manually distinguish between CA-AKI from HA-AKI and evaluate the proportion of drug-induced AKIs.

Definition of cases of AKI

Based on the inclusion and exclusion criterion, hospitalized patients with AKI were selected as follows. A single AKI per hospital stay was studied. If a patient had several AKIs in a single hospital stay, only the first AKI was selected for analysis. If a patient had several hospital stays and several episodes of AKI, each episode was considered independently; a given patient may have had different comorbidities from one hospitalization to another, and the AKI episodes would not typically be similar.

We built an algorithm to screen the EMRs and laboratory data for cases of CA-AKI and HA-AKI (Figure 1). This algorithm was manually executed in each patient's EMR. We first looked for a physician-diagnosed AKI in the patient's EMRs and then for an elevated plasma creatinine level. If one or the other suggested an AKI event, the diagnosis was confirmed.

HA-AKI was defined as (i) an increase in the plasma creatinine level to over 1.5 times baseline within 7 days and/or (ii) physician-diagnosed HA-AKI. The peak creatinine during a hospital stay was used to define the presence or absence of AKI. If several baseline creatinine values were available, the most

recent value was used. Furthermore, the severity of HA-AKI was rated according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria for creatinine: stage 1 (≥ 26 mmol/L increase in 48 h or 1.5-2 times the baseline within 7 days), stage 2 (2-3 times the baseline within 7 days) or stage 3 (three times the baseline within 7 days or ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$ increase or initiation of renal replacement therapy)²⁴. CA-AKI was defined as a diagnosis of AKI leading to hospitalization in the EMRs and/or when a baseline measurement was available in the 7 days before hospitalization (Figure 1). However, cases of AKI among dependent older adults living in care homes we considered to be HA-AKI, since physicians visit these facilities regularly. We also referred to the KDIGO criteria to grade the severity of CA-AKI. Potential cases of drug-induced AKI were evaluated by pharmacologists with expertise in pharmacovigilance. All drugs suspected to have induced AKI were recorded.

Urine output was not used as a criterion for AKI, since this variable was not available in the study database.

Plasma creatinine levels were measured using an *Atellica*® CH analyzer (Siemens Healthineers).

Data collection

For each identified episode of AKI, age, sex and creatinine measurements were automated extraction thanks to our medical information department. Then, we manually collected information with a chart review of patients' EMRs. We collected body mass index (BMI) and comorbidities considered as risk factors for AKI such as hypertension, diabetes, dyslipidaemia, heart disease, cancer, gout, CKD (stage $\leq 3A$ (eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²), 3B (eGFR between 30 and 44 mL/min/1.73 m²), 4 (eGFR between 15 and 29 mL/min/1.73 m²) or 5 and not on dialysis (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²)), nephrectomy, kidney transplant, previous AKI, and a history of ADRs. Lastly, clinical data related to the episode of AKI were collected: the medical unit, KDIGO grade, length of hospital stay, drug-induced or not, use of dialysis or not, and the outcome. The outcome was considered to be favourable if the creatinine assay was the same as at baseline. To avoid any lead-time bias, we checked each patient's EMRs for the outcome at a fixed (one-month) time interval after presentation.

The PMSI data

As mentioned in the Introduction, data on all hospital stays in private- and public-sector hospitals in France have been recorded in the PMSI since 2007^{25,26}. These data include administrative information (such as age, sex, and the patient unique anonymous identifier) and medical information (such as the primary diagnosis (the reason why the patient has been admitted to the unit and/or hospitalized), any related diagnoses (all conditions that might have been related to the primary diagnosis), and any significant associated diagnoses (all complications and morbidities that could have an impact on the clinical course)) in the discharge summaries entered by the various medical units. Diagnoses are coded according to the ICD-10 by the physician in charge of the patient or by dedicated data operatives who generate the codes from the patients' medical charts. Most ICD-10 codes can be classified as "disease manifestation" codes (related to diseases and other morbid conditions) or "external cause-of-injury" codes (related to injuries, poisoning and certain other consequences of external causes of morbidity and mortality, such as drug-induced injuries)²⁷. In the present study, ICD-10 diagnostic codes (for the primary diagnosis, any related diagnoses, and any associated significant diagnoses) were extracted from the Amiens PMSI database for each included patient (Table 1)²⁸.

Statistics

Descriptive statistics were used to characterize the study population. Patients were divided according to the type of AKI (CA-AKI or HA-AKI). Groups were compared using Student's t test, the Mann-Whitney U tests, the chi-squared test, or Fisher's test, depending on data types and distributions.

In the primary analysis, we evaluated the performance of ICD-10 coding in PMSI database for AKI diagnostic. A list of AKI-related ICD-10 codes was drawn up (Table 1). The codes' sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV)²⁹ were then evaluated with methods presented in Supplementary Table 1). We also calculated the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC). In a secondary analysis, we estimated sensitivity, specificity, PPV, NPV and AUROC with regard to the characteristics of the AKI episode: the origin (CA-AKI or HA-AKI), KDIGO grade, drug-induced or not, the use of dialysis or not, the outcome, the medical unit, and length of hospital stay. Other secondary analyses were performed with regard to patient characteristics: sex, age, and comorbidities.

Lastly, we analyzed the value of specific ICD-10 "disease manifestation" codes (N14.1, N14.2 and N14.4) for detecting drug-induced AKI. To improve the codes' performance, we used (i) a set of "disease manifestation" ICD-10 codes (e.g. N17x "Acute kidney injury"), (ii) a set of "external cause-of-injury" ICD-10 codes corresponding to ADRs that are not specific for AKI (i.e. Y40.0–59.9 for "Drugs, medicaments and biological substances causing adverse effects in therapeutic use")³⁰ and (iii) the codes T78 "Adverse reactions, not elsewhere classified", T78.8 "Other adverse reactions, not elsewhere classified", T88.7 "Unspecified adverse drug effect", and Y69 "unspecified misadventure during surgical and medical care (Supplementary Table 2).

All analyses were performed using R software (version 3.6.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)³¹.

Results

Characteristics of the study population

Between January 1st, 2019 and June 30th, 2019, 2473 patients were included: 1557 patients experienced an AKI and 916 did not (Figure 2). In the AKI population, the mean age was 71.3, 45.7% were women, and 29.6% were obese (BMI \geq 30 kg/m²) (Table 3). Chronic kidney disease was present in 28.6% of the AKI population, and a history of kidney transplantation and nephrectomy concerned 3.1% and 5.8% of the patients, respectively. The patients variously presented hypertension (70.1%), a history of cardiovascular disease (48.6%), diabetes (35.0%), dyslipidaemia (36.5%), gout (7.2%), and cancer (29.3%). 15.5% of the patients had a history of AKI, and 28.2% patients had already experienced an ADR of some kind (Table 2).

Characteristics of the AKI

9.3% of the AKI episodes were treated in the nephrology unit and 29% were treated in the ICU (Table 3). The mean length of hospital stay was 17.6 days; 58.6% of the AKI episodes occurred during a medium-term hospital stay (between 7 and 29 days) and 15.7% occurred during a long-term hospital stay (30 days or more). Drug-induced AKIs accounted for 28.6% of the AKIs. According to the KDIGO criteria, 54.2% of the events were grade 1, 23.8% were grade 2, and 22.0% were grade 3. Dialysis was

necessary in 146 AKI episodes (9.4%). Most of the episodes had a favourable outcome (67.4%), although 15.9% lead to the onset or progression of CKD and 15.4% were fatal.

Comparison of HA-AKI and CA-AKI

Among the 1557 AKIs, 633 (40.7%) were classified as CA-AKI and 924 (59.3%) were classified as HA-AKI (Table 3). Relative to patients with CA-AKI, patients with HA-AKI were significantly older, more likely to be obese, and more likely to have cardiovascular disease. Conversely, patients with CA-AKI were more likely to have CKD and diabetes. CA-AKIs were significantly more severe than HA-AKIs (Table 2). CA-AKIs were more likely to have a favourable outcome, and HA-AKI were more likely to be fatal. CA-AKI was more likely to be managed in the nephrology department, whereas HA-AKI was more likely to be managed in the ICU (Table 3).

Primary analysis: the accuracy of ICD-10 codes

Among the 1557 AKIs, 893 (57.4%) were identified by ICD-10 codes. 761 (85.2%) of the AKI were identified by a single ICD-10 code, 116 (13%) were identified by two codes, 13 (1.5%) were identified by three codes, and 3 (0.2%) were identified by four codes. The more frequent codes were N17.9 for “Unspecified acute kidney injury” (39.4%) and R39.2 for “Extra renal uremia” (31.4%) (Table 1). N14x “disease manifestation” codes (corresponding to drug-induced AKI) were rarely used (0.9%).

The ICD-10 codes’ accuracy is given in Table 4. The sensitivity for AKI was 57.4%, with a specificity of 94.8%, a PPV of 94.9% and an NPV of 56.7%. The sensitivity was higher for CA-AKI than for HA-AKI (72.2% vs. 47.2%, respectively); the same was true of the PPV and the NPV. All AUROCs were above 70%.

Secondary analysis

Our secondary analysis showed that the sensitivity was higher for severe AKIs (rated according to the KDIGO classification: 82.8% for grade 3 and 43.7% for grade 1), drug-induced AKIs (relative to other aetiologies: 60.2% vs 56.2%, respectively), AKIs who requiring dialysis (95.2%, vs 53.4% for AKIs not requiring dialysis, with an AUROC of 95%), and AKIs with onset or progression of CKD. The sensitivity was 94.0% for AKIs managed in the nephrology unit (with an AUROC of 94.4%), 72.4% for AKIs managed in the ICU, and 45.6% for AKIs managed in other medical units. The sensitivity increased with the length of hospital stay: 61.1% for stays of one month or more vs. 56.5% for stays of between a week and a month and 57.0% for stays of less than a week (Figure 3 and Supplementary Table 3).

With regard to the patient characteristics, sensitivity was higher in males (60.3%, vs 45.6% in females), patients aged 65 or over (62.3%, vs 55.2% in younger patients), and obese patients (60.7%, vs 55.9% in non-obese patients). The sensitivity was higher in patients with the following comorbidities: diabetes, gout, cancer, CKD, kidney transplant, nephrectomy, a history of AKI, and a history of ADRs. The sensitivity increased with CKD stage and reached 100% for patients suffering from stage 5 CKD (Figure 4 and Supplementary Table 4), for these patients, the AUROC was 97.4%.

Sensitivity analysis of drug-induced AKI:

When we focused on the 445 drug-induced AKIs, “disease manifestation” codes corresponding to drug-induced AKI (N141, N142 and N144) presented a very low sensitivity (1.8%), as did the AUROC (Supplementary Table 5).

When we added “external cause-of-injury” ICD-10 codes to the “disease manifestation” code for AKI, 290 of the 445 drug-induced AKIs were identified; the sensitivity increased to 65.2% (Supplementary

Table 6). The most frequent codes (Supplementary Table 2) were N17.9 for “*Unspecified acute kidney injury*” (25.3%) and then R39.2 for “*Extra renal uremia*” (18.1%). The most frequent ICD-10 codes for ADRs were Y43 (*Adverse effects of primarily systemic agents*, 8.1%) and Y54 (*Adverse effects of agents primarily affecting water-balance and mineral and uric acid metabolism*, 7.3%). No drug-related AKIs were identified using the non-specific ADR codes T78, T78.8, T88.7 and Y69.

Discussion

We observed a high proportion of HA-AKIs (59.3%) among a large cohort of hospitalized patients with AKI. Patients with HA-AKI had worse short-term outcomes than patients with CA-AKI, and had different characteristics. Our results also highlighted the high proportion of drug-induced AKIs: a drug was implicated in a third of the AKIs studied here. The present study was the first to have evaluated the performance of ICD-10 codes for detecting AKI in a French national hospital discharge database. These ICD-10 codes showed a very high specificity and PPV and a moderate sensitivity. The sensitivity was higher for more severe AKIs and for cases with CKD.

The present study described all hospitalized patients with AKI over a period of 6 months and enabled us to evaluate the true proportions of CA-AKI and HA-AKI. We found that CA-AKI was frequent; it was the cause of hospitalization for 633 of the 1557 patients. AKI appeared during hospitalization in 924 of the 1557 patients. HA-AKI was associated with a longer stay: 74.3% of the patients stayed in hospital for more than a week, 9.4% required dialysis, and 15% died in hospital. A broad array of patient- and context-specific factors can modify the risk of AKI. Older age has consistently been shown to increase the risk of AKI³²; this was confirmed in the present study, where the mean age was 71.3. Furthermore, various comorbidities modified the risk of AKI. CKD is a known risk factor for death, cardiovascular events, and hospital admission. It is also an independent risk factor for the development of AKI, the non-recovery of kidney function, and progression to ESRD. In the present study, 28.6% of hospitalized patients with AKI had CKD (33.3% for CA-AKI and 25.3% for hospitalized AKI). Other highly prevalent comorbidities in the studied cohort (such as hypertension (70%), diabetes (35%) and cardiovascular antecedent (48.6%)) have been implicated as major risk factors for the development of AKI³².

In this present study, we compared the characteristics of HA-AKI and CA-AKI and assessed the short-term outcomes. Patients with CA-AKI were more likely to have diabetes and CKD; we suggest that this vulnerable population must be monitored closely in ambulatory care. With regard to AKI characteristics, CA-AKI was associated with a better outcome: the mortality rate was 7.9% for CA-AKI and 20.6% for HA-AKI. On the same lines, Wonnacott et al.’s study of database in the UK found that patients with CA-AKI had a shorter length of hospital stay and a higher survival rate than patients with HA-AKI⁷. In a meta-analysis, Huang et al. showed significant differences in clinical characteristics between CA-AKI and HA-AKI – as also seen in the present analysis. The prognosis was worse for HA-AKI patients, with a higher mortality rate, a greater requirement for care in the ICU, and a longer length of stay³³.

The development of cohorts of hospitalized patients (as in the present study) is crucial for studying frequent events like AKI. However, medical charts must be reviewed manually by experienced professionals, which is time consuming. Administrative databases are an important source of information and could be very useful for conducting large observational studies; however, the validation of ICD-10 codes for AKI is a fundamental preliminary step.

Previous studies of the use of administrative claims data for identifying AKI have reported poor sensitivity, with a median of 29% in a systematic review²³, this might substantially underestimate the

true incidence of AKI^{14,23}. In contrast, the studies have shown high specificity (ranging from 88.9% to 100%), which might enable the constitution of cohorts of hospitalized patients with AKI in order to identify AKI risk factors^{14,22}. The study population were usually specific, such as older adults^{20,21}, kidney transplant recipients²² and paediatric patients (143). It should be borne in mind that most of these studies assessed ICD-9 billing codes, whereas we focused on ICD-10 codes²³.

The present study is the first to have provided data on the performance of AKI coding in a French hospital database. Our informative AUROCs (all above 70%) testify to the validity of the present study. We observed very good specificity and PPV for AKI ICD-10 codes in the PMSI. This result was in line with the literature data, although our sensitivity was higher. This can be explained by our decision to (i) broaden the set of codes by including those containing “acute kidney injury” terms not limited to N17 codes and (ii) use specific algorithm to study a large cohort identified by the manual selection of AKIs. It is noteworthy that the sensitivity was higher for CA-AKI than for HA-AKI. This was probably because CA-AKI was the primary diagnosis (i.e. the problem leading to hospitalization) for cases of AKI. The primary diagnosis is always coded by physicians, which would be more accurate. With regard to HA-AKI, we hypothesize that physicians give less priority to a new symptom, a new condition or new organ damage occurring during the hospital stay. Given that physicians are usually responsible for most coding errors³⁴ and that complications during hospitalization are particularly likely to be underreported^{35,36}, significant associated diagnosis (such as HA-AKI) might be considered to be less serious - especially if the patient was admitted with a severe condition³⁷. Indeed, Jannot et al. reported that the N17 code linked to HA-AKI was associated with frequent, severe medical situations that mainly concerned hemodynamic impairment and surgical procedures²⁸.

Our secondary analysis focused on sensitivities because the literature data suggested that specificities would be high and constant. The sensitivity and the NPV increased markedly with the severity of AKI (as judged by the KDIGO grade, the use of dialysis, and the outcome) and in patients with a history of CKD (with values of 100% for stage 5 CKD patients not on dialysis), kidney transplant or nephrectomy. These patients will be followed up by a nephrologist and are more likely to have their creatinine level assayed regularly²². We hypothesized that diagnosis codes should be more accurate in these populations. In fact, several researchers have reported similar results, i.e. sensitivities increased with the severity of the AKI^{14,22} and the CKD stage²³ in patients with AKI requiring acute dialysis (154), in men and in patients with poor outcomes³⁸.

It has been shown that sensitivities are higher in non-surgical units than in surgical units³⁸ and higher for hospital admissions than emergency department admissions²¹. To the best of our knowledge, the present study is the first to have looked for differences between an ICU, a nephrology unit, and other medical units. Our results suggest that AKIs managed in a nephrology unit are more likely to be coded accurately.

Several comorbidities appeared to be associated with higher sensitivities: diabetes, gout, a history of CVD, a history of AKI, and a history of ADR. Physicians appeared to code AKI more accurately in patients with known AKI risk factors. Indeed, diabetes, gout and CVD are strongly associated with the risk of AKI³⁹. It is also known that AKI contributes to the onset or progression of CKD and that CKD is a risk factor for AKI⁴⁰⁻⁴³.

Some studies have evaluated the performance of administrative database diagnostic codes for ADRs^{30,44,45}. However, to the best of our knowledge, researchers have not previously attempted to validate codes for drug-induced AKI or assess the accuracy of codes as a function of the characteristics of the patients and AKI episodes. When focusing on specific ICD-10 codes related to drug-induced AKI (N14x), sensitivity for drug-induced AKI was too poor. This prevents the codes from being used alone to identify AKI; indeed, the AUROC was not informative. However, when we combined a large set of

“disease manifestation” codes related to AKI (including N17) and a set of external cause-of-injury codes corresponding to ADR (Y40 to Y57, which are not specific to AKI), the sensitivity (65.2%) was higher than in the literature on ADRs⁴⁴.

Administrative data on ADRs might not be appropriate as a stand-alone means of identifying ADRs; as in the present study, using a pool of several methods (codes plus EMR analysis) might be the best approach.

Our study had several strengths. Firstly, the consecutive patient recruitment and the large numbers of AKIs identified allowed us to describe and compare CA-AKI and HA-AKI. Secondly, we performed a rigorous study based on the accurate identification of AKIs via a careful analysis of each patient’s EMRs. As pointed out by Vlasschaert et al., using only laboratory values to define AKI may lead to lower code sensitivity than referencing against EMRs²³. Next, we used a large number of ICD-10 codes that identified AKIs, and thus we expect to have missed very episodes. On the same lines, our sensitivity analysis was based on the use of a combination of both “disease manifestation” and “external cause-of-injury” codes to identify drug-induced AKIs. This combination has previously given better results than the use of “disease manifestation” codes alone⁴⁴. Lastly, studies of AKI codes usually consider only N17x codes^{21,23}. We showed that the R39.2 code (for “extrarenal uremia”) was used for one in three AKIs. Our addition of several AKI codes other than N17x strengthened our results. Most studies attempting to validate AKI billing codes did not systematically provide AUROCs²³. Here, the AUROCs attested to our methodology’s validity.

Our study also had some limitations. Firstly, the study was conducted at a single hospital and may not perfectly reflect the hospital-based coding at the French national level. With a view to confirming the external validity of our results, the methodology presented here could be used to build a multicentre cohort. Indeed, the coding is quite similar in all French private- and public-sector hospitals, and AKI represents an event that induces additional costs for hospitals and so prompts them to code it. The development of AKI in hospitalized patients increases direct and indirect healthcare costs and resource use in a broad range of conditions⁴⁶. Furthermore, we expect the clinical characteristics of patients who develop AKI to be much the same in France as in other countries. Secondly, we used a broad code for ADRs (“Drugs, medicaments and biological substances causing adverse effects in therapeutic use”) to identify drug-induced AKI and improving the codes’ performance. This code was not specific to AKI, and so a careful analysis of the EMRs was essential for determining whether or not the ADR was AKI; this prevents us from comparing our results with those of studies that lacked an EMR analysis. Lastly, patients were not followed up after discharge from hospital, which prevented us from evaluating the long-term outcomes associated with AKI.

Conclusion

Our results showed that the combination of an EMR-based analysis with ICD-10 codes in a hospital discharge database gave a comprehensive, “real-life” picture of AKI in hospital settings. The present study was the first to evaluate the performance of codes for AKI in a French national discharge database. The specificity and the PPV were very high. The sensitivity was moderate but increased for more severe AKIs and in patients with CKD. After validation in a larger cohort and, we expect that researchers will be able to use our approach to study AKIs in more depth, maybe using natural language processing to avoid time-consuming application.

Acknowledgements

We thank Drs B. Batteux and J. Moragny for technical assistance and Dr David Fraser (Biotech Communication SARL, Ploudalmézeau, France) for editorial assistance.

Competing interests

There are no competing interests to report in relation to the present work.

Bibliography

1. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9843):756-766. doi:10.1016/S0140-6736(11)61454-2
2. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58-66. doi:10.1056/NEJMra1214243
3. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2015;26(8):1765-1776. doi:10.1681/ASN.2015010006
4. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-818. doi:10.1001/jama.294.7.813
5. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2013;8(9):1482-1493. doi:10.2215/CJN.00710113
6. Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007;72(2):208-212. doi:10.1038/sj.ki.5002297
7. 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.* 2014;9(6):1007-1014. doi:10.2215/CJN.07920713
8. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, 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):1341-1349. doi:10.1111/bcp.13216
9. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Focus on Risk Assessment for Prevention. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):675-684. doi:10.1016/j.ccc.2015.06.005
10. Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(6):538-543. doi:10.1097/01.ccx.0000247448.94252.5a
11. Iezzoni LI. Assessing quality using administrative data. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 2):666-674. doi:10.7326/0003-4819-127-8_part_2-199710151-00048

12. de Léotoing L, Barbier F, Dinh A, et al. French hospital discharge database (PMSI) and bacterial resistance: Is coding adapted to hospital epidemiology? *Med Mal Infect.* 2018;48(7):465-473. doi:10.1016/j.medmal.2018.03.007
13. Grodner C, Sbidian E, Weill A, Mezzarobba M. Epidemiologic study in a real-world analysis of patients with treatment for psoriasis in the French national health insurance database. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2021;35(2):411-416. doi:10.1111/jdv.16566
14. D'Arienzo D, Hessey E, Ali R, et al. A Validation Study of Administrative Health Care Data to Detect Acute Kidney Injury in the Pediatric Intensive Care Unit. *Can J Kidney Health Dis.* 2019;6:2054358119827525. doi:10.1177/2054358119827525
15. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailer L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2015;36(6):411-417. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009
16. Joos C, Lawrence K, Jones AE, Johnson SA, Witt DM. Accuracy of ICD-10 codes for identifying hospitalizations for acute anticoagulation therapy-related bleeding events. *Thromb Res.* 2019;181:71-76. doi:10.1016/j.thromres.2019.07.021
17. Osmont M-N, Degremont A, Jantzem H, et al. Hospital databases for the identification of adverse drug reactions: A 2-year multicentre study in 9 French general hospitals. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):471-482. doi:10.1111/bcp.14405
18. Aid Mellouk K, Soulaymani A, Gao F, Astagneau P, Misset B. Infectious complications of endoarterial interventional radiology: protocol for an observational study of a longitudinal national cohort of patients assessed in the French hospital discharge database (MOEVA study). *BMJ Open.* 2019;9(6):e024181. doi:10.1136/bmjopen-2018-024181
19. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(12):e6189. doi:10.1097/MD.0000000000006189
20. Grams ME, Waikar SS, MacMahon B, Whelton S, Ballew SH, Coresh J. Performance and limitations of administrative data in the identification of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2014;9(4):682-689. doi:10.2215/CJN.07650713
21. Hwang YJ, Shariff SZ, Gandhi S, et al. Validity of the International Classification of Diseases, Tenth Revision code for acute kidney injury in elderly patients at presentation to the emergency department and at hospital admission. *BMJ Open.* 2012;2(6). doi:10.1136/bmjopen-2012-001821
22. Molnar AO, van Walraven C, McArthur E, Fergusson D, Garg AX, Knoll G. Validation of administrative database codes for acute kidney injury in kidney transplant recipients. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:18. doi:10.1186/s40697-016-0108-7
23. Vlasschaert MEO, Bejaimal SAD, Hackam DG, et al. Validity of administrative database coding for kidney disease: a systematic review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2011;57(1):29-43. doi:10.1053/j.ajkd.2010.08.031

24. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-184. doi:10.1159/000339789
25. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954-962. doi:10.1002/pds.4233
26. Chiffres clés de l'hospitalisation | Publication ATIH. Accessed May 7, 2021. <https://www.atih.sante.fr/chiffres-cles-de-l-hospitalisation>
27. ICD-10 Version:2010. Accessed May 20, 2021. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
28. Jannot A-S, Burgun A, Thervet E, Pallet N. The Diagnosis-Wide Landscape of Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(6):874-884. doi:10.2215/CJN.10981016
29. Stojanović M, Andjelković Apostolović M, Apostolović M, et al. Understanding sensitivity, specificity and predictive values. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71(11):1062-1065. doi:10.2298/vsp1411062s
30. Ock M, Kim HJ, Jeon B, Kim Y-J, Ryu HM, Lee M-S. Identifying Adverse Events Using International Classification of Diseases, Tenth Revision Y Codes in Korea: A Cross-sectional Study. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi*. 2018;51(1):15-22. doi:10.3961/jpmph.17.118
31. R Core Team (2020). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.
32. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(4):193-207. doi:10.1038/nrneph.2013.282
33. Huang L, Xue C, Kuai J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Community-Acquired versus Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(5):879-896. doi:10.1159/000502546
34. Lloyd SS, Rissing JP. Physician and coding errors in patient records. *JAMA*. 1985;254(10):1330-1336.
35. Jencks SF, Williams DK, Kay TL. Assessing hospital-associated deaths from discharge data. The role of length of stay and comorbidities. *JAMA*. 1988;260(15):2240-2246.
36. Iezzoni LI, Foley SM, Daley J, Hughes J, Fisher ES, Heeren T. Comorbidities, complications, and coding bias. Does the number of diagnosis codes matter in predicting in-hospital mortality? *JAMA*. 1992;267(16):2197-2203. doi:10.1001/jama.267.16.2197
37. Jencks SF. Accuracy in recorded diagnoses. *JAMA*. 1992;267(16):2238-2239.
38. Waikar SS, Wald R, Chertow GM, et al. Validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Codes for Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2006;17(6):1688-1694. doi:10.1681/ASN.2006010073

39. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017;15(1):123. doi:10.1186/s12916-017-0890-9
40. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58-66. doi:10.1056/NEJMra1214243
41. He L, Wei Q, Liu J, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney Int.* 2017;92(5):1071-1083. doi:10.1016/j.kint.2017.06.030
42. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(5):F1078-1094. doi:10.1152/ajprenal.00017.2010
43. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1765-1776. doi:10.1681/ASN.2015010006
44. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Doyle-Waters M, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2014;21(3):547-557. doi:10.1136/amiajnl-2013-002116
45. Hohl CM, Kuramoto L, Yu E, Rogula B, Stausberg J, Sobolev B. Evaluating adverse drug event reporting in administrative data from emergency departments: a validation study. *BMC Health Serv Res.* 2013;13(1):473. doi:10.1186/1472-6963-13-473
46. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2005;16(11):3365-3370. doi:10.1681/ASN.2004090740

Table 1: Description and frequency of ICD-10 codes used to identify AKIs

Code	Code description	N (%)
<i>“Disease manifestation” code</i>		
I12.0	Acute hypertensive renal disease with renal failure	13 (1.2)
I13.9	Acute cardio-renal disease, unspecified	1 (0.1)
K76.7	Acute hepatorenal syndrome	7 (0.7)
N05.5	Unspecified nephritic syndrome with diffuse mesangiocapillary glomerulonephritis	1 (0.1)
N05.6	Unspecified nephritic syndrome with dense deposit disease	1 (0.1)
N05.9	Acute glomerular kidney injury	0 (0.0)
N13.9	Acute obstructive kidney injury	4 (0.4)
N17.0	Acute kidney injury with tubular necrosis	113 (10.8)
N17.1	Acute kidney injury with acute cortical necrosis	2 (0.2)
N17.2	Acute kidney injury medullary necrosis	1 (0.1)
N17.8	Other acute kidney injuries	132 (12.6)
N17.9	Unspecified acute kidney injury	413 (39.4)
N19	Kidney injury, unspecified	3 (0.3)
N99.0	Acute post procedural renal failure	18 (1.7)
P96.0	Acute congenital kidney injury	0 (0.0)
R39.2	Extrarenal uremia	328 (31.4)
T79.5	Traumatic acute renal failure	0 (0.0)
<i>“Disease manifestation” codes for drug-induced AKI</i>		
N14.1	Nephropathy induced by other drugs, medicaments and biological substances	8 (0.8)
N14.2	Nephropathy induced by unspecified drug, medication or biological substance	0 (0.0)
N14.4	Toxic nephropathy, not elsewhere classified	1 (0.1)

Table 2: Baseline characteristics, overall and for each type of AKI (CA-AKI or HA-AKI).

	All patients with AKI	CA-AKI	HA-AKI	<i>P</i> value ^a
	N=1 557	N=633 (40.7%)	N=924 (59.3%)	
<i>Demographic</i>				
Age, y	71.3 ± 15.1	68.8 ± 15.1	73.0 ± 14.8	<0.001
Women	712 (45.7)	280 (44.2)	432 (46.8)	0.35
BMI, kg/m ² , mean ± SD	27.7 ± 6.7	27.4 ± 6.7	27.9 ± 6.8	0.14
Obese (BMI ≥30 kg/m²)	461 (29.6)	168 (26.5)	293 (31.7)	0.02
<i>Comorbidities</i> ^b				
CKD	445 (28.6)	211 (33.3)	234 (25.3)	<0.001
<i>CKD stage</i>				<0.001
≤3A	215 (13.8)	86 (13.6)	129 (13.9)	
3B	148 (9.5)	75 (11.8)	73 (7.9)	
4	73 (4.7)	44 (7.0)	29 (3.1)	
5 (not on dialysis)	9 (0.6)	6 (0.9)	3 (0.3)	
Hypertension	1092 (70.1)	447 (70.6)	645 (69.8)	0.73
Diabetes	544 (35.0)	241 (38.1)	303 (32.8)	0.03
Dyslipidaemia	569 (36.5)	232 (36.7)	337 (36.5)	0.90
History of CVD	757 (48.6)	261 (41.2)	496 (53.7)	<0.001
Gout	112 (7.2)	51 (8.1)	61 (6.6)	0.28
Cancer	456 (29.3)	186 (29.4)	270 (29.2)	0.95
History of kidney transplant	49 (3.1)	33 (5.2)	16 (1.7)	<0.001
History of nephrectomy	91 (5.8)	54 (8.5)	37 (4.0)	<0.001
History of AKI	242 (15.5)	105 (16.6)	137 (14.8)	0.38
History of ADRs	439 (28.2)	189 (29.9)	250 (27.1)	0.22

AKI, acute kidney injury; ADR, adverse drug reaction; CA, community acquired; HA, hospital-acquired; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease

The “history of ADRs” item included ADRs that occurred before the episode of AKI and were mentioned in the patient’s EMRs.

^a Wilcoxon test or chi-squared test, comparing patients with CA-AKI and HA-AKI.

^b According to the patients’ medical records

Quantitative variables are quoted as the mean ± standard deviation, and qualitative variables are quoted as the frequency (percentage).

Table 3: AKI characteristics, overall and for each type of AKI (CA-AKI or HA-AKI)

	All patients with AKI N=1 557	CA-AKI N=633	HA-AKI N=924	<i>P</i> value ^a
KDIGO grade				<0.001
1	843 (54.2)	286 (45.2)	557 (60.3)	
2	371 (23.8)	174 (27.5)	197 (21.3)	
3	343 (22.0)	173 (27.3)	170 (18.4)	
Medical unit				<0.001
Nephrology	151 (9.3)	113 (17.9)	38 (4.1)	
ICU	409 (26.0)	141 (22.3)	268 (29.0)	
Other	997 (64.7)	379 (69.9)	618 (66.9)	
Length of hospital stay, mean ± SD	17.6 ± 19.8	13.6 ± 15.6	20.3 ± 21.8	<0.001
Length of stay				0.09
Short (<7 days)	400 (25.7)	228 (36.0)	172 (18.6)	
Medium ([7-29 days])	913 (58.6)	343 (54.2)	570 (61.7)	
Long (>29 days)	244 (15.7)	62 (9.8)	182 (19.7)	
Drug-induced	445 (28.6)	180 (28.4)	265 (28.7)	0.88
Use of dialysis	146 (9.4)	65 (10.3)	81 (8.8)	0.32
Outcome				<0.001
Favourable	1049 (67.4)	462 (73.0)	587 (63.5)	
Onset or progression of CKD	247 (15.9)	116 (18.3)	131 (14.2)	
Death	240 (15.4)	50 (7.9)	190 (20.6)	
Unknown	21 (1.3)	5 (0.8)	16 (1.7)	

AKI, acute kidney injury; HA, hospital-acquired; CKD, chronic kidney disease; ICU, intensive care unit

^a Wilcoxon test or chi-squared test, comparing the CA-AKI and HA-AKI groups.

Quantitative variables are quoted as the mean ± standard deviation, and qualitative variables are quoted as the frequency (percentage).

Table 4: Validation of ICD-10 codes for all AKIs, CA-AKI, and HA-AKI

	Sensitivity [95%CI]	Specificity[95%CI]	AUROC [95%CI]	PPV[95%CI]	NPV[95%CI]
All AKIs	57.4 [44.4 – 59.6]	94.8 [89.4 – 96.0]	76.1 [74.0 – 77.5]	94.9 [94.0 – 95.8]	56.7 [54.7 – 58.6]
CA-AKI	72.2 [55.7 – 75.3]	94.8 [84.1 – 96.0]	83.5 [81.6 – 85.4]	90.5 [89.0 – 92.0]	83.1 [81.3 – 85.0]
HA-AKI	47.2 [35.8 – 50.3]	94.8 [89.0 – 96.1]	71.0 [69.2 – 72.7]	90.1 [88.7 – 91.4]	64.0 [61.8 – 66.2]

AKI, acute kidney injury; AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CA, community acquired; HA, hospital-acquired; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

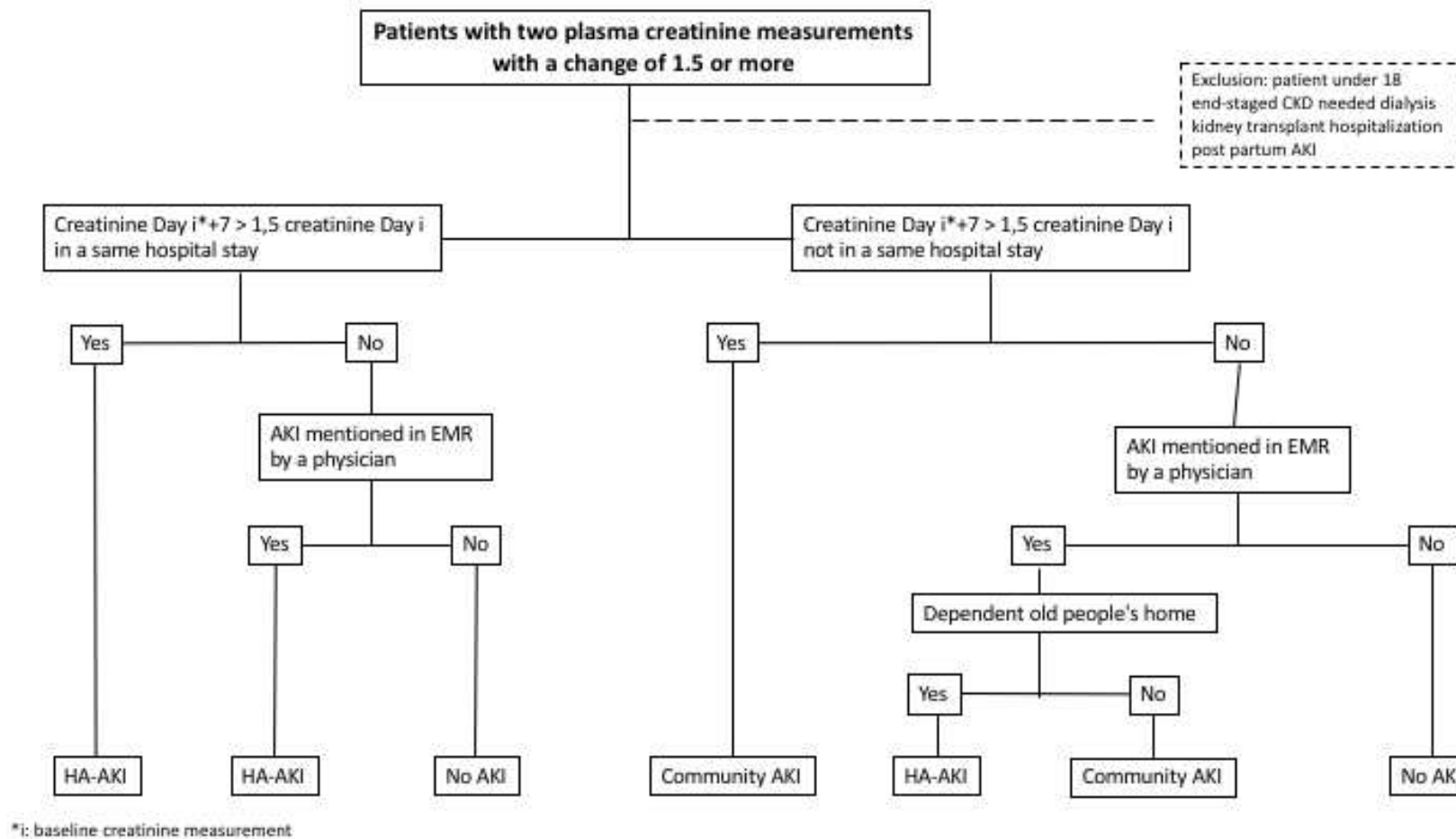


Figure 1: Algorithm for identifying cases of CA-AKI or HA-AKI

CKD: chronic kidney disease; AKI: acute kidney injury; CA-AKI: community-acquired acute kidney injury; HA-AKI: hospital-acquired acute kidney injury; EMR: electronic medical record

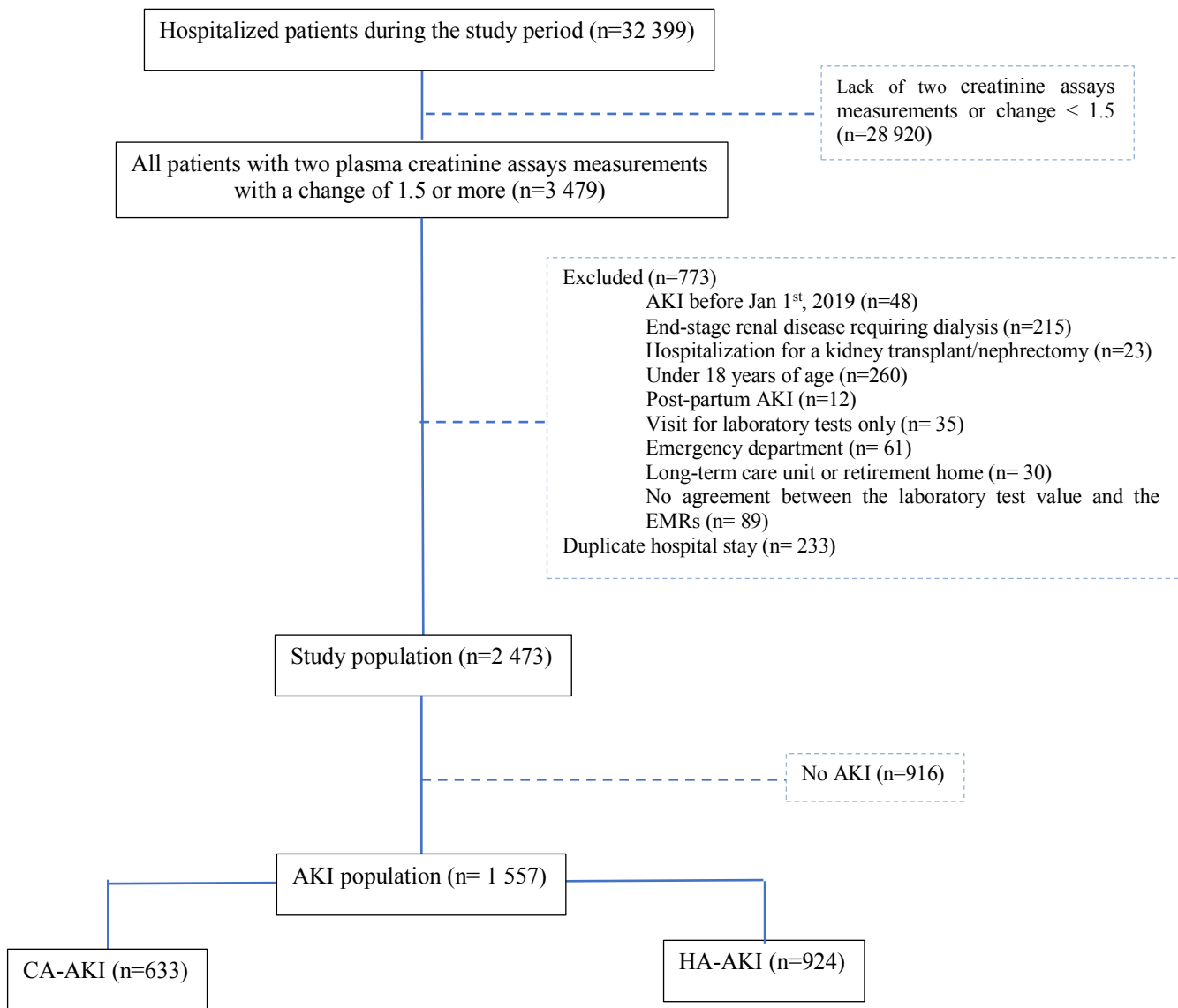


Figure 2: Study flow diagram

AKI, acute kidney injury; CA, community acquired; EMR: electronic medical record; HA, hospital-acquired

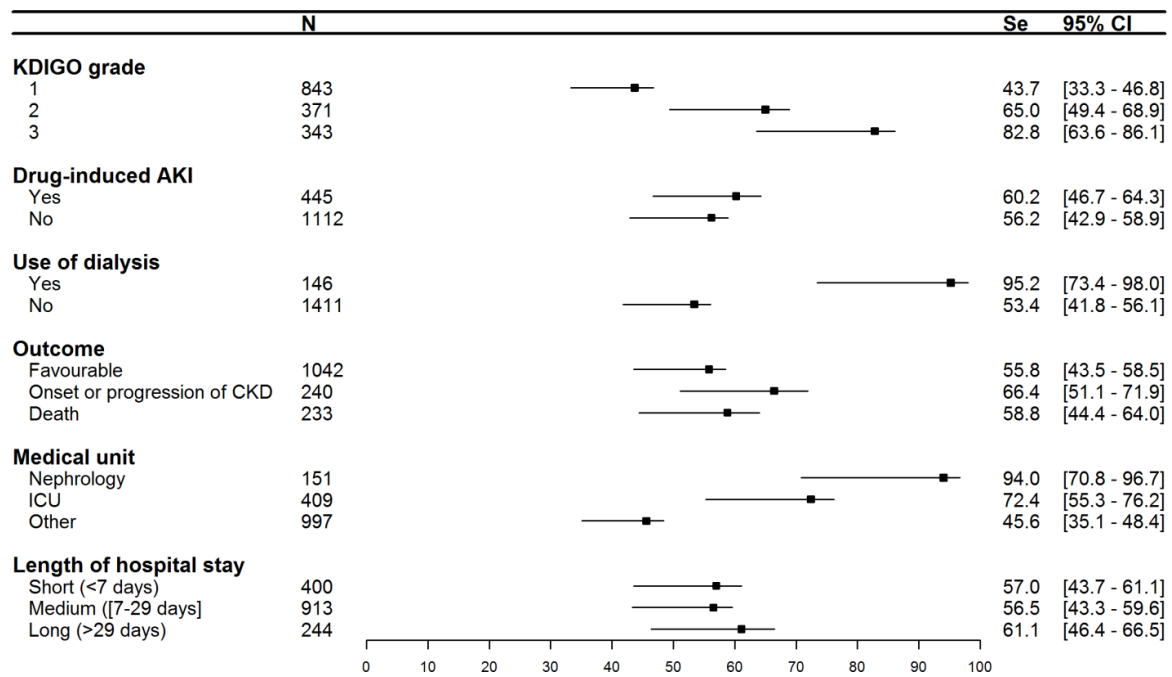


Figure 3: Sensitivities of ICD-10 codes, as a function of the AKI episode's characteristics
 AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; ICU, intensive care unit

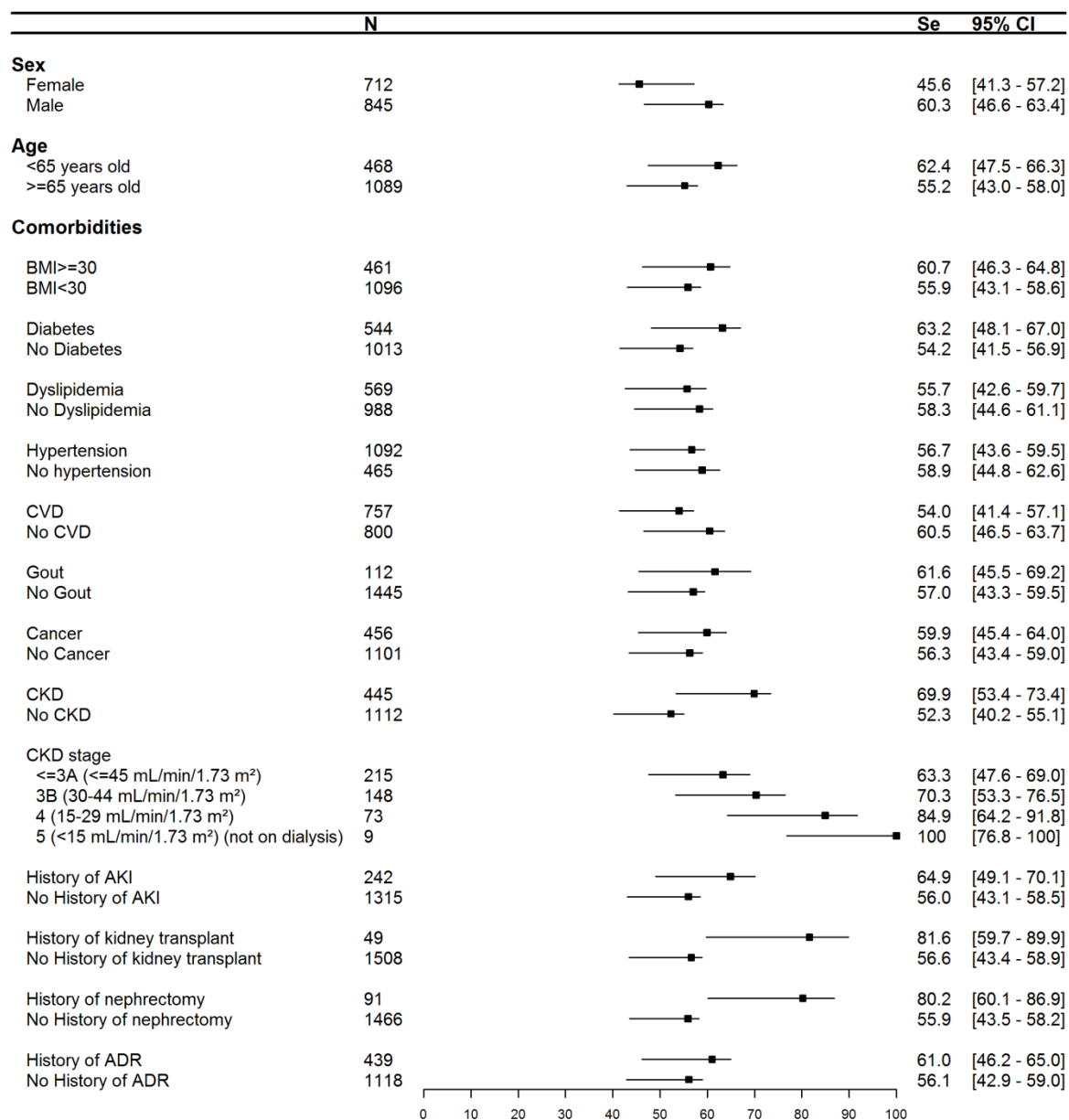


Figure 4: Sensitivities of ICD-10 codes, as a function of the patients' characteristics
 AKI, acute kidney injury; ADR, adverse drug reaction; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease

Supplementary materials

Supplementary Table 1: Calculation of performance variables

	AKI	No AKI	Total
ICD-10 code for AKI	a=893	b=48	941
No ICD-10 code for AKI	c=664	d=868	1532
Total	1557	916	2473

Sensitivity: $(a/a+c)$; proportion of patients presenting AKI and who were coded with an ICD-10 code for AKI
 Specificity: $(d/d+b)$; proportion of patients not presenting AKI and who are not coded with an ICD-10 codes for AKI

Predictive positive value: $(a/a+b)$; proportion of patients with an ICD-10 code for AKI and who presented AKI

Negative positive value: $(d/d+c)$; proportion of patients with no ICD-10 codes for AKI and who did not present AKI

Supplementary Table 2: Description and frequency of the codes used to identify drug-induced AKI in secondary analyses

ICD-Code	ICD code description	N (%)
<i>“Disease manifestation” code</i>		
I12.0	Acute hypertensive renal disease with renal failure	8 (1.5)
I13.9	Acute cardio-renal disease, unspecified	0 (0.0)
K76.7	Acute hepatorenal syndrome	2 (0.4)
N05.5	Unspecified nephritic syndrome with diffuse mesangiocapillary glomerulonephritis	0 (0.0)
N05.6	Unspecified nephritic syndrome with dense deposit disease	0 (0.0)
N05.9	Acute glomerular kidney injury	0 (0.0)
N13.9	Acute obstructive kidney injury	0 (0.0)
N17.0	Acute kidney injury with tubular necrosis	34 (6.6)
N17.1	Acute kidney injury with acute cortical necrosis	1 (0.2)
N17.2	Acute kidney injury medullary necrosis	1 (0.2)
N17.8	Other acute kidney injuries	37 (7.1)
N17.9	Unspecified acute kidney injury	131 (25.3)
N19	Kidney injury, unspecified	1 (0.2)
N99.0	Acute post procedural renal failure	1 (0.2)
P96.0	Acute congenital kidney injury	0 (0.0)
R39.2	Extrarenal uremia	94 (18.1)
T79.5	Traumatic acute renal failure	0 (0.0)
<i>“Disease manifestation” code for drug-induced AKI codes</i>		
N14.1	Nephropathy induced by other drugs, medicaments and biological substances	7 (14)
N14.2	Nephropathy induced by unspecified drug, medicament or biological substance	0 (0.0)
N14.4	Toxic nephropathy, not elsewhere classified	1 (0.2)

<i>External cause-of-injury codes</i>		
Y40	Adverse effects of systemic antibiotics	26 (5.0)
Y41	Adverse effects of other systemic anti-infectives and antiparasitics	2 (0.4)
Y42	Adverse effects of hormones and their synthetic substitutes and antagonists, not elsewhere classified	13 (2.5)
Y43	Adverse effects of primarily systemic agents	42 (8.1)
Y44	Adverse effects of agents primarily affecting blood constituents	20 (3.9)
Y45	Adverse effects of analgesics, antipyretics and anti-inflammatory drugs	7 (1.4)
Y47	Adverse effects of sedatives, hypnotics and antianxiety drugs	2 (0.4)
Y49	Adverse effects of psychotropic drugs, not elsewhere classified	2 (0.4)
Y51	Adverse effects of drugs primarily affecting the autonomic nervous system	7 (1.4)
Y52	Adverse effects of agents primarily affecting the cardiovascular system	27 (5.2)
Y53	Adverse effects of agents primarily affecting the gastrointestinal system	4 (0.8)
Y54	Adverse effects of agents primarily affecting water-balance and mineral and uric acid metabolism	38 (7.3)
Y55	Adverse effects of agents primarily acting on smooth and skeletal muscles and the respiratory system	1 (0.2)
Y57	Adverse effects of other and unspecified drugs and medicaments	9 (1.7)
T78	Adverse reactions, not elsewhere classified	0 (0.0)
T788	Other adverse reactions, not elsewhere classified	0 (0.0)
T887	Unspecified adverse drug effect	0 (0.0)
Y69	Unspecified misadventure during surgical and medical care	0 (0.0)

Supplementary Table 3: Performance of ICD-10 codes, as a function of the characteristics of the AKI episode.

	Sensitivity	AUROC	PPV	NPV
<i>Characteristics of the AKI episode</i>				
Drug-induced	60.2	77.5	84.8	83.1
Not drug-induced	56.2	75.5	92.9	64.1
KDIGO grade				
1	43.7	69.2	88.5	64.6
2	65.0	79.9	83.4	86.9
3	82.8	88.8	85.5	93.6
Use of dialysis				
Yes	95.2	95.0	74.3	99.2
No	53.4	74.1	94.1	56.9
Outcome				
Favourable	55.8	75.3	92.4	65.2
Onset or progression of CKD	66.4	80.6	77.4	91.3
Death	58.8	76.8	74.6	89.8
Medical unit				
Nephrology	94.0	94.4	74.7	99.0
ICU	72.4	83.6	86.1	88.5
Other	45.6	70.2	90.5	61.6
Length of hospital stay				
<7 days	57.0	75.9	82.6	83.4
Between 7 and 29 days	56.5	75.6	91.5	68.6
Over a month	61.1	77.9	75.6	90.1

Supplementary Table 4: Performance of ICD-10 codes, as a function of the patient characteristics

	Sensitivity	AUROC	PPV	NPV
<i>Demographic</i>				
Sex				
Female	45.6	74.3	90.5	61.6
Male	60.3	77.6	95.3	59.7
Age				
<65	62.3	78.6	85.9	83.1
>=65	55.2	75.0	92.6	64.0
Obesity				
Yes	60.7	77.7	85.4	82.7
No	55.9	75.3	92.7	64.2
<i>Comorbidities</i>				
Diabetes				
Yes	63.2	79.0	87.8	81.2
No	54.2	74.5	92.0	65.2
Dyslipidaemia				
Yes	55.7	75.2	86.8	77.5
No	58.3	76.5	92.4	67.8
Hypertension				
Yes	56.7	75.7	92.8	64.7
No	58.9	76.8	85.1	82.0
CVD				
Yes	54.0	74.4	89.5	71.4
No	60.5	77.6	91.0	73.3
Gout				
Yes	61.6	78.2	59.0	95.3
No	57.0	75.9	94.5	58.3
Cancer				
Yes	59.9	77.3	85.0	82.6
No	56.3	75.5	92.8	64.3
CKD				
Yes	69.9	82.3	86.6	86.6
No	52.3	73.5	92.4	62.1
<i>CKD stage</i>				
≤3A (≥45 mL/min/1.73 m ²)	63.3	79.0	73.9	91.7
3B (30–44 mL/min/1.73 m ²)	70.3	82.5	68.4	95.2
4 (15–29 mL/min/1.73 m ²)	84.9	89.8	56.4	98.7
5 (<15 mL/min/1.73 m ²) (not on dialysis)	100.0	97.4	15.8	100.0
History of AKI				

Yes	64.9	79.8	76.6	91.1
No	56.0	75.4	93.9	60.0
Kidney transplantation				
Yes	81.6	88.2	45.5	99.0
No	56.6	75.7	94.7	57.0
History of nephrectomy				
Yes	80.2	87.5	60.3	98.0
No	55.9	75.3	94.5	57.3
History of ADRs				
Yes	61.0	77.9	84.8	83.5
No	56.1	75.4	92.8	64.3

AKI, acute kidney injury; ADR, adverse drug reaction; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

Supplementary Table 5: Performance of the N14x ICD-10 code for drug-induced AKI

	Sensitivity [95%CI]	Specificity[95%CI]	AUROC[95%CI]	PPV[95%CI]	NPV[95%CI]
Drug-induced AKI	1.8 [0.67 – 3.1]	100 [98.9 – 100]	50.9 [50.3 – 51.5]	100[99.5 – 100]	67.7 [65.2 – 70.2]

Supplementary Table 6: Performance of “disease manifestation” and “external cause-of-injury” ICD-10 codes for drug-induced AKI

	Sensitivity[95%CI]	AUROC[95%CI]	PPV[95%CI]	NPV[95%CI]
Drug-induced	65.2 [50 – 69]	80.0 [77.6 – 82.3]	85.8 [83.9 – 87.7]	84.9 [82.9 – 86.8]

**Chapitre 4 : Identification des facteurs de risque
d'insuffisance rénale aiguë avec une part
médicamenteuse acquise dans la communauté et à
l'hôpital à partir des données du PMSI**

I. Caractéristiques des IRA médicamenteuses et des IRA acquises en communauté et à l'hôpital

L'évolution de l'IRA dépend grandement du délai de prise en charge et de la suppression précoce des facteurs de risque afin d'améliorer le pronostic des patients (155). Il est donc très important de bien comprendre les facteurs de risque et les caractéristiques cliniques du développement et de la progression de l'IRA. Ces derniers sont bien étudiés dans la littérature. On retrouve notamment l'âge avancé, l'IMC élevé, les antécédents d'HTA, de maladies cardiovasculaires (MCV), de diabète, d'IRC, de goutte et d'IRA antérieure (156). La part du sexe est un sujet controversé, certaines études ont identifiées le sexe féminin comme un facteur de risque (157–159), alors que c'était le sexe masculin qui était identifié comme facteur de risque dans d'autres (160,161).

Les IRA sont très souvent d'origine multifactorielle, avec plusieurs facteurs précipitants(162). Robert et al., montrent dans leur étude que 37,2% des IRA acquises en communauté sont dues à au moins deux facteurs. Le médicament est dans la plupart du temps l'un de ces facteurs, impliqué dans environ 60% des IRA d'origine multifactorielle (162,163) et au moins une IRA sur 5 serait due à plusieurs médicaments (162,164). Nie et al ont conduit une étude transversale multicentrique nationale en Chine et ont retrouvé que la part médicamenteuse comptait pour pratiquement 36% de toutes les IRA (156). Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la néphrotoxicité des médicaments (Cf IV.4.b) : altération de la filtration glomérulaire, toxicité des cellules tubulaires, néphrite interstitielle et néphropathie à cristaux. Une même classe de médicaments peut être responsable de plusieurs types de lésions (165).

Devant cette origine multifactorielle, il est important d'identifier les facteurs évitables afin de cibler la prévention et la prise en charge. Le facteur iatrogène étant le principal facteur de risque évitable des IRA, c'est sur celui-là qu'il est le plus facile de manœuvrer. Par exemple, Laville et al., ont montré grâce à la cohorte prospective multicentrique CKD-REIN et à l'utilisation de l'échelle d'évitabilité d'Olivier et al (166), que 40% des IRA avec une part médicamenteuse agissant sur le système rénine-angiotensine étaient évitables ou potentiellement évitable ; cette fréquence étant de 33% pour celles dues aux diurétiques (167). En se focalisant sur les IRA acquises (IRA-AC) en communauté et en utilisant les critères de Hallas et al (168), Robert et al., ont retrouvé que 7,1% des IRA avec une part médicamenteuse étaient évitables et 59,7% potentiellement évitables (162).

Les IRA-AH sont les plus étudiées, notamment dans les services de réanimation en raison du nombre élevé de médicaments administrés aux patients dans ce type d'unité médicale (deux fois plus que dans les autres services) et de la néphrotoxicité de ses médicaments (91,169). Il est vrai que l'IRA médicamenteuse acquise à l'hôpital est un problème courant ; dans une étude menée en Chine continentale, elle représentait 37,5 % de toutes les IRA-AH (170).

L'IRA-AC représente quant à elle 54,5 % à 79,4 % des cas d'IRA selon les études (171–174) avec des taux de mortalité allant de 25 % à 30 jours à 45 % à 3 ans (175,176). Ces IRA-AC seraient induites par des médicaments dans 59,9 % à 72,0 % (163,171). Dans une étude menée en France, Robert et al. ont signalé que l'IRA-AC avec une part médicamenteuse représentait 58,8 % de toutes les IRA-AC (162).

Les IRA-AC et AH diffèrent également en termes de caractéristiques et d'évolution. En utilisant une base médico-administrative, Wonnacott et al., ont montré que les patients atteints de IRA-AC étaient plus jeunes que ceux atteints de IRA-AH mais avaient des facteurs de risques relativement similaires (174). Les IRA-AC étaient plus graves selon les critères KDIGO, mais avec une survie meilleure ; l'hazard ratio (IC95) pour le groupe IRA-AH versus IRA-AC était de 1,8 (1,44-2,13 ; $p < 0,001$). Le taux de mortalité était de 45% pour les IRA-AC versus 62,9% pour les IRA-AH.

Quelques facteurs de risque des IRA avec une part médicamenteuse sont décrits dans la littérature, tels que les antécédents de diabète, d'hypertension (177) et d'EIM (178), mais peu d'études les ont étudiées en fonction de leur lieu d'acquisition, communautaires ou acquises à l'hôpital.

A la fois la part médicamenteuse et le lieu d'acquisition importent dans la compréhension de l'épisode d'IRA car ces différents types d'IRA semblent avoir des caractéristiques et des évolutions différentes. À notre connaissance, peu d'études ont comparé les IRA-AC et AH dans une population d'IRA spécifiquement avec une part médicamenteuse. Pourtant, au vu de la proportion que ces IRA de telles explorations permettraient d'augmenter les connaissances sur les IRA médicamenteuses et de favoriser leur meilleure prise en charge.

II. Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude, à partir d'une cohorte de 1557 patients hospitalisés souffrant d'IRA étaient d'évaluer les proportions des IRA-AC et AH avec une part médicamenteuse ; de décrire les caractéristiques de ces IRA et l'évolution à court terme des patients ; et d'évaluer les facteurs de risque des IRA avec part médicamenteuse en général, ainsi que celles spécifiques des IRA-AC et AH.

III. Résumé de l'article

Méthodes

La cohorte IRA-PMSI, présentée dans le chapitre 3, partie III, a été utilisée afin d'avoir accès à une population d'étude ayant présenté un épisode d'IRA.

Afin de déterminer si l'IRA présentait une part médicamenteuse ou non, l'échelle de probabilité des EIM de Naranjo, présentée dans le chapitre 1, partie I.4.b, a été appliquée à chaque médicament. L'IRA était considérée comme ayant une part médicamenteuse si l'échelle de Naranjo permettait de classer l'imputabilité du médicament suspecté comme " possible ", " probable " ou " certain " (c'est-à-dire tout score différent de 0). Un second expert en pharmacovigilance a appliqué l'échelle de Naranjo à 100 médicaments au hasard, soit 10% des médicaments identifiés, et la corrélation entre les scores des deux experts était bonne. Pour chaque IRA avec une part médicamenteuse, l'ATC du ou des médicaments suspectés a été relevée. Ces IRA ont été classées selon leur lieu d'acquisition (soit IRA-AC ou IRA-AH) après expertise des comptes rendus médicaux et des examens biologiques.

Des statistiques descriptives ont été conduites pour caractériser les IRA avec part médicamenteuse. Les sous-groupes (AC ou AH) et les médicaments imputés ont été comparés en utilisant un test du chi carré ou le test de Fisher, selon la distribution des données.

Pour comparer les IRA avec une part médicamenteuse à celles n'en n'ayant pas, des OR brut [IC 95 %] et la valeur p ont été calculés. Afin de comprendre la relation entre les facteurs de risque et l'IRA avec part médicamenteuse, une régression logistique multivariée a ensuite été menée, en prenant comme référence le groupe d'IRA sans part médicamenteuse. Pour optimiser l'ajustement du modèle, un modèle parcimonieux incluant toutes les variables ayant un $p < 0,2$

dans l'analyse univariée ou ayant un intérêt contextuel a été choisi. Un seuil de 0,05 pour la valeur p a été choisi pour définir la significativité.

Cette régression a été réitérée dans chaque sous-groupe (IRA-AC et IRA-AH).

Résultats

Sur les 2 473 patients inclus, 1 557 (63,0%) ont présenté un épisode d'IRA. Quatre cent quarante-cinq (28,6 %) avaient une part médicamenteuse (180 IRA-AC (40,4 %) et 265 IRA-AH (59,6 %)). Les antibiotiques, les diurétiques et les agents de contraste étaient significativement plus susceptibles d'être impliqués dans les IRA-AH, tandis que les antinéoplasiques, les hypolipémiants, les antidiabétiques et les immunosuppresseurs étaient significativement plus susceptibles d'être impliqués dans les IRA-AC. Le sexe féminin (OR [IC95%] =1,3 [1.04 - 1.67]), l'IRC (OR [IC95%] =1,8 [1.40 - 2.67]) et des antécédents d'EIM de tout type (OR [IC95%] =1,3 [1.05 - 1.73]) étaient des facteurs de risque significativement associés avec l'IRA avec une part médicamenteuse. L'IRC était un facteur de risque à la fois pour l'IRA-AC et l'IRA-AH.

Les méthodes, figures et tableaux supplémentaires de cet article figurent en **Annexe 4**.

IV. Article publié en janvier 2022 dans le journal *Fundamental & Clinical Pharmacology*, doi : 10.1111/fcp.12758

Risk factors for and characteristics of community- and hospital-acquired drug-induced acute kidney injuries.

Amayelle **Rey**, PharmD^{1,2}, Valérie **Gras-Champel**, PharmD, PhD^{1,2}, Gabriel **Choukroun**, MD, PhD^{2,3}, Kamel **Masmoudi**, MD¹, Sophie **Liabeuf**, PharmD, PhD^{1,2}

1 Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Amiens, France

2 MP3CV Laboratory, EA7517, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France

3 Division of Nephrology, Amiens University Hospital, Amiens, France

Corresponding author: Sophie Liabeuf, Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Avenue René Laennec, F-80000 Amiens, France.

Tel.: +33-322-087-995; E-mail: liabeuf.sophie@chu-amiens.fr

Abstract

Background: Drugs constitute one of the leading causes of acute kidney injuries (AKI) and can appear in community or hospital population.

Objectives: The objectives of the present study of a cohort of hospitalized patients with AKI were to describe the characteristics of drug-induced AKIs and the patients' short-term outcomes, and assess risk factors for drug-induced AKIs overall, CA-AKIs, and HA-AKIs.

Methods: Based on a cohort of 1557 hospitalized patients suffering from AKIs based on PMSI extraction and chart review (IRA-PMSI), drug-induced AKIs were identified by applying the Naranjo adverse drug reaction (ADR) probability scale. Multivariate logistic regression was used to identify factors associated with CA-AKIs and/or HA-AKIs.

Results: When considering the 1557 patients who experienced an AKI, 445 (28.6%) of the injuries were drug-induced (180 CA-AKIs (40.4%) and 265 HA-AKIs (59.6%)). Antibiotics, diuretics and contrast agents were significantly more likely to be involved in HA-AKIs, whereas antineoplastic, lipid-lowering drugs, antidiabetics and immunosuppressive were significantly more likely to be involved in CA-AKIs. Female sex (odds ratio (OR) [95%CI] =1.3 [1.04–1.67]), chronic kidney disease (CKD) (OR=1.8 [1.40–2.67]) and a history of ADRs of any type (OR=1.3 [1.05–1.73]) were significant risk factors for drug-induced AKIs. CKD was a risk factor for both CA-AKI and HA-AKI.

Conclusion: In view of the long-term impact of AKI on the kidneys and the differences between our CA-AKI and HA-AKI subgroups, our present results are interesting for optimizing treatments, limiting the occurrence of CA- and HA-AKIs, and (ultimately) reducing healthcare costs.

Keywords: acute kidney injury, drug-induced, community- and hospital-acquired, pharmacovigilance, risk factors, PMSI

List of abbreviations

ADR	Adverse drug reaction
AKI	Acute kidney injury
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BMI	Body mass index a history of hypertension
CA	Community-acquired
CI	Confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
CVD	Cardiovascular disease
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMRs	Electronic medical records
ESRD	End-stage renal disease
HA	Hospital-acquired
ICUs	Intensive care units
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PMSI	<i>Programme de médicalisation des systèmes d'information</i> [French national hospital discharge summary database]
OR	Odds ratio
SD	Standard deviation

I. Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a common, treatable, reversible syndrome that can be immediately life-threatening and can have serious long-term consequences [1]. The main impact is on the kidney itself: the development of chronic kidney disease (CKD), accelerated progression to end-stage renal disease (ESRD), and failure to recover kidney function [2,3]. The risk factors for AKI have been well studied; they include older age, female sex, high body mass index (BMI), a history of hypertension, cardiovascular disease (CVD), diabetes, CKD, and previous AKI [4–6]. Based on a cohort of hospitalized patients suffering from AKIs based on PMSI extraction and chart review (IRA-PMSI), we have recently described different characteristics between hospital-acquired AKI (henceforth referred to as HA-AKI) and community-acquired AKI (henceforth referred to as CA-AKI). Drug-induced AKIs accounted for 28.6% of the AKIs [7]. Indeed, the main avoidable risk factor is the use of certain medications [8,9].

Medications constitute one of the leading causes of AKI [10] and the third to fifth leading cause of hospital-acquired AKI [11]. According to the meta-analysis by Cartin-Ceba et al., each additional nephrotoxic drug increases the risk of developing AKI by 53% [5]. Jacobs et al.'s systematic review showed that that iatrogenic AKIs now account for 55 to 75% of the patients with AKI admitted to intensive care units (ICUs) [12]. Several studies have assessed the role of nephrotoxic drugs, including antibiotics (particularly aminoglycosides, amphotericin, and glycopeptides), immunosuppressive drugs (such as cyclosporine), renin-angiotensin drugs, contrast agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and diuretics [10,13–16]. Various physiopathological mechanisms are involved in drug nephrotoxicity: impaired glomerular filtration, tubular cell toxicity, interstitial nephritis, crystal nephropathy [15,16]. A single drug class may even be responsible for several types of damage [17]. Risk factors for drug-induced AKI described in the literature include a history of diabetes, hypertension [18], and adverse drugs reactions (ADRs) [19]. Drug-induced AKI has been particularly studied in ICUs, due to the number of drugs administered to patients in this medical unit (twice as much as in other departments) and the nephrotoxicity of many of these drugs [11,20].

Drug-induced HA-AKI is a common problem; in a cross-sectional survey conducted in mainland China, it accounted for 37.5% of all hospital-acquired AKIs [21]. Robert et al. reported that drug-induced CA-AKI (henceforth referred to as CA-AKI) accounted for 58.8% of all CA-AKIs [8]. Although CA-AKI accounts for a non-negligible proportion of hospital admissions, it has been less extensively studied than HA AKI. To the best of our knowledge, few studies have compared drug-induced community- and hospital-acquired AKI.

The objectives of the present study of a cohort of hospitalized patients with AKI were to describe the characteristics of drug-induced AKIs and the patients' short-term outcomes, and assess risk factors for drug-induced AKIs overall, CA-AKIs, and HA-AKIs.

II. Materials and Methods

This study was conducting in a university hospital (Amiens Picardie University Hospital). In 2019, this hospital had 1,664 beds and places, including 1,238 in medicine, surgery and obstetrics wards. A total of 60,134 patients were admitted during this year, including 289 to the transplantation unit (82 for kidney transplantation), 2,566 to the cardiothoracic surgery unit, 787 to the ICUs, and 1,285 to the nephrology department.

II.1 Data Source: Cohort of hospitalized patients with drug-induced AKIs

A single-centre retrospective study (“IRA-PMSI”) from January 1st, 2019, to June 30st, 2019 was performed to build a cohort of hospitalized patients suffering from AKIs based on PMSI extraction and chart review. The IRA-PMSI study’s objectives and procedures were approved by an independent ethics committee (CPP Nord Ouest II, Amiens, France; reference: RCB 2020-A00556-33), and the study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04923750). The primary objective of the IRA-PMSI study was to assess the ability of several ICD-10 codes to identify AKIs. Results have already been published, such as description of the patient’s selection which we described in supplementary methods [7]. The present report describes one of the IRA-PMSI study’s secondary objectives: to describe the characteristics of drug-induced AKIs and to assess their risk factors.

II.2 Definition of drug-induced AKI

In order to determine whether a given AKI identified with our algorithm (supplementary Figure 1) was drug-induced or not, a pharmacist with expertise in pharmacovigilance and pharmacology (employed at the Amiens Regional Pharmacovigilance Centre) applied the Naranjo ADR probability scale to each drug delivered in hospital in the 48 hours before the AKI [22]. This validated tool is mainly used to probe the causal nature of relationships between drug and adverse event through 10 questions on the event’s chronology, symptom profile, and literature data [23]. After calculation of the total Naranjo score, each drug was assigned to one of the following probability categories: definite ≥ 9 , probable 5 to 8, possible 1 to 4, and doubtful ≤ 0 . The pharmacovigilance expert considered that the drug was imputed for AKI that if the score category was “possible”, “probable” or “definite” (i.e. any score other than 0). For 100 randomly selected drug prescriptions, another pharmacovigilance expert applied the Naranjo scale; the correlation between the two expert’s scores was good. The candidate drugs’ Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classes were recorded. By applying our algorithm (supplementary Figure 1), drug-induced AKIs were classified as CA-AKIs or HA-AKIs.

II.3 Clinical and demographic information

For each identified AKI, we collected several clinical and demographic information from the patients’ EMRs and we gathered clinical data related to the episode of AKI. This collection is described in supplementary method and has already been published [7].

II.4 Statistics

Descriptive statistics were used to characterize the study population. Patients were divided according to whether the AKI was drug-induced or not and then whether the injury was acquired in the community or in hospital. Groups were compared using a chi-squared test or Fisher’s test, depending on the data distribution.

The prescription drugs administered to patients with CA-AKI vs. HA-AKI were assessed using a chi-squared test or Fisher’s test.

To compare drug-induced AKIs with non-drug-induced AKIs, we calculated the crude odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)] and the p value. Next, we used multivariate logistic regression to model the relationship between risk factors and drug-induced AKI, by taking the non-drug-induced AKI group as a reference. The potential adjustment variables were age, sex, obesity (defined as a BMI ≥ 30 kg/m²), and risk factors for AKI (i.e. hypertension, diabetes, dyslipidaemia, heart disease, cancer, gout, CKD, nephrectomy, kidney transplant, previous AKI, and a history of ADRs). To optimize the model’s fit, we

used a parsimonious model that included all variables with $p < 0.2$ in a univariate analysis or contextual interest.

In a secondary analysis, the above-mentioned values were calculated for the CA-AKI and HA-AKI subgroups (relative to the non-drug-induced AKI group). Likewise, same variables were used to determine the crude OR [95%CI] (i.e. age, sex, obesity, and risk factors for AKI). Lastly, the multivariate logistic regression model included all the variables with $p < 0.2$ in a univariate analysis or contextual interest.

The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. All analyses were performed using R software (version 3.6.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)[24].

III. Results

III.1 Characteristics of the study population

Between January 1st, 2019, and June 30th, 2019, 3479 of the patients admitted to Amiens-Picardie University Hospital had two creatinine measurements (Figure 1). 2473 patients (773 with exclusion criterion and 233 with duplicate hospital stay) represented the study population included. 1557 of the 2473 patients had experienced an AKI. Most episodes of AKI were identified from both the EMR review and the laboratory results (54.8%); a lower proportion (33.1%) were only physician-diagnosed (supplementary Table 1). In the AKI population, the mean age (standard deviation (SD)) was 71.3 (15.1), and 45.7% were women (Table 1).

III.2 Characteristics of drug-induced AKIs

Of the 1557 AKIs, 445 (28.6%) were drug-induced (Table 1). The mean (SD) age of patients with a drug-induced AKI was 72.1 (14.6). The patients' characteristics are summarized in Table 1. Relative to patients with a non-drug-induced AKI, patients with a drug-induced AKI were significantly more likely to be women (43.6% vs. 51.0%, respectively), to be obese (6.6% vs. 6.9%), and to have comorbidities. Drug-induced AKIs were significantly more likely to have a favourable outcome (in 69.9% of patients, vs. 65.7% of patients with non-drug-induced AKI) but were also more likely to lead to the onset or progression of CKD (19.8% vs. 13.7%, respectively). Drug-induced AKIs were more likely to be managed in the nephrology department, whereas non-drug-induced AKIs were more likely to be managed in the ICU ($p < 0.001$) (Table 2).

In drug-induced AKI, the mean (SD) number of involved drugs was 2.3 (1.7). A total of 1009 drugs were imputed with Naranjo scale (464 for CA-AKIs and 545 for HA-AKIs). The main ATC classes involved were diuretics (32.2%), renin-angiotensin drugs (17.3%) and antibiotics (7.8%) (Table 3). The main imputed antibiotic classes were penicillins (2.5%), sulfamides (1.3%) and fluoroquinolones (1.1%) (Supplementary Table S2). The main specifically imputed drugs were furosemide (21.8%), spironolactone (5.8%), and ramipril (5.1%). For more details, see Supplementary Table S3.

An adjusted multivariate logistic regression identified several significant risk factors for drug-induced AKI: female sex (OR [95%CI] = 1.3 [1.04 - 1.67]), CKD (1.8 [1.40 - 2.67]), and a previous ADR (1.3 [1.05 - 1.73]) (Table 4).

III.3 Comparison of HA-AKIs and CA-AKIs

Of the 445 drug-induced AKIs, 180 (40.4%) were classified as CA-AKIs and 265 (59.6%) were classified as HA-AKIs (Table 3). In both subgroups, the most frequently involved drugs were diuretics (25.6% for CA-AKI and 37.8% for HA-AKI) and renin-angiotensin drugs (18.8% for CA-AKI and 16.1% for HA-AKI). For more details, see Table 3.

Antibiotic, diuretics and contrast agents were significantly more likely to be involved in HA-AKI, whereas antineoplastic, lipid-lowering drugs, antidiabetics and immunosuppressive agents were significantly more likely to be involved in CA-AKI (Table 3).

CKD was a significant risk factor in both subgroups (OR [95%CI] = 1.9 [1.22 - 2.82]) for CA-AKI and 1.8 [1.29 - 2.58] for HA-AKI). Female sex was a risk factor for CA-AKI only (Table 5 and Table 6).

IV. Discussion

Our study of hospitalized patients with AKI highlighted the high proportion (28.6%) of patients with drug-induced AKI. Our comprehensive analysis of determinants of drug-induced AKI enabled us to identify female sex, CKD, and a history of ADRs as risk factors in this population. The comparison between CA-AKI and HA-AKI drug-induced highlights that patient characteristics, drugs and the issues are not the same and that the key messages are different. Indeed, general practitioners and clinicians should be more cautious when prescribing these drugs - especially in at-risk patients such as those with CKD.

The proportion of drug-induced AKIs in our cohort (28.6%) was slightly higher than in the epidemiological literature (between 14.4% and 20.0%, depending on the study [11,25,26]). This disparity with the literature data might be to the relatively advanced age of our study population (mean age: 71.3). Age is a well-known risk factor for AKI [27]: the risk of developing AKI is 3.5 times greater in patients aged over 65 or 70 than in younger patients [28,29]. Moreover, AKIs often have several causes and are aggravated by CKD, cardiovascular morbidities, and polypharmacy. Robert et al., showed that 63.2% of community-acquired drug-induced AKIs had several contributory factors [8].

The main drugs involved in AKIs in our study were similar to those mentioned in the literature. It is well known that diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors are frequently involved in AKI [10]. By decreasing the synthesis of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme inhibitors alter intraglomerular haemodynamics and thus decrease the GFR. This hemodynamic disorder may result in nephrotoxicity - especially in cases of reduced renal blood flow [15,17]. The role of loop diuretics in AKI is subject to debate. These drugs are prescribed frequently in emergency and intensive care medicine for the treatment of congestive heart failure, since they enable the elimination of large amounts of electrolytes and water if the kidneys are still able to filter. As also reported in the literature, the most frequently prescribed drug in our study was furosemide. However, AKIs with various aetiologies are characterized by a low glomerular filtration rate [30]. According to a multicentre prospective study conducted in Shanghai, diuretics were responsible for 22.2% of all drug-induced AKIs [31]. Diuretics may reduce glomerular filtration - leading to functional AKI - and can also induce acute interstitial nephritis via an immunoallergic mechanism [15].

Using the Naranjo scale for ADRs, we found that CA-AKIs and HA-AKIs involved different ATC classes. Antibiotic, diuretics and contrast agents were significantly more likely to be involved in HA-AKI, which is in line with the literature data [21]. This might be due to the AKI's aetiology: radiological

examinations and the management of sepsis and cardiovascular disease occur in hospital and require the administration of these types of drug [32]. Antibiotics can induce AKI through several mechanisms[15].

Contrast agents have a direct nephrotoxic effect on tubular epithelial cells, with the release of vasoactive molecules, an increase in oxidative stress, and subsequent ischaemic renal cell injury [33].

Antineoplastic, antidiabetic and immunosuppressive agents were significantly more frequently involved in CA-AKI. This might have been due to the characteristics of the affected population, such as a greater comorbidity burden and more frequent polypharmacy for chronic health conditions. Antineoplastic agents can produce chronic interstitial injury by inducing oxidative stress, apoptosis, necrosis, local and systemic inflammation, the release of inflammatory mediators, and autophagy [34]. Immunosuppressive drugs may induce acute tubular necrosis, chronic interstitial nephritis, and thrombotic microangiopathy [15].

Drug-induced AKIs are often avoidable [8,35]. Given that different types of medication are involved in CA-AKI and HA-AKI, it might be possible to adjust and improve the management of these injuries as a function of the affected population. In hospital, the dose level of diuretics (like furosemide) should be adjusted according to the individual patient's diuresis rate and comorbidities [36]. Various ways of preventing contrast-induced AKI have been documented, and the guidelines have been updated [37]: increase hydration in patients with CKD, initiate prophylaxis with intravenous saline and intravenous sodium bicarbonate, and withdraw nephrotoxic drugs before contrast agent are administered. The use of medication to reduce the oxidative stress induced by contrast agents has also been studied [38]

In the community, optimal hydration should be constantly encouraged and monitored in patients at risk of drug-induced AKI. This approach encompasses patient education and prescription policies. Combinations of nephrotoxic drugs should be avoided whenever possible, and especially in patients with polypharmacy[11]. The use of over-the-counter medications should be checked and monitored, depending on the patient's comorbidities (e.g. CKD) and prescription medications.

Our multivariate analysis identified several significant risk factors for drug-induced AKI: female sex, CKD, and previous ADR. These findings were consistent with the literature data [11]. A sex difference in ADRs has been well documented [39]; Moyer et al. found a 1.6-fold-greater OR in women than in men, for example [40]. Historically, women were less likely than men to be included in clinical trials. Moreover, it has been reported that specific physiological features of women (i.e. hormonal status) can alter the pharmacokinetics and pharmacodynamics of medications [40] and this influence the response to injury and/or treatment [41]. Indeed, Watson et al.'s post-marketing surveillance analysis of spontaneous reports in VigiBase (the World Health Organization's global database of individual case safety reports) found that women (and especially those of child-bearing age) reported more ADRs than men did [42].

Several studies have found that a history of ADRs is a risk factor for further ADRs [35,43]. This might be due to immune memory reactions (such as antibiotic-induced AKIs [44–46]) that tend to become more severe upon repeated exposure. Another explanation might relate to the characteristics of the patients with ADRs: these individuals tended to be frailer, with more comorbidities (particularly pre-existing renal disease, preceded by polypharmacy)[35]. However, most studies have focused on ADRs in general and not specifically on drug-induced AKI. Our present results found that a history of ADRs was a risk factor for drug-induced AKI. This shows why the physician should know the details of the patient's medical and medication history when seeking to prevent drug-induced AKI.

A history of CKD was a consistent risk factor for drug-induced AKI overall and for the CA-AKI and HA-AKI subgroups. The relationship between CKD and AKI has already been highlighted by several studies [2,3]. Firstly, CKD is known to predispose or sensitize patients to AKI and to slow down the kidneys' ability to recover [47]; in a large cohort of patients with CKD, we highlighted the high prevalence of ADRs when drug-induced AKI had been the first reported serious ADR [48]. Secondly, AKI may contribute to the development and progression of CKD through the failure of self-regulation, abnormal vasodilation, sensitivity to antihypertensive drugs, and the occurrence of ADRs [47]. Moreover, patients with a low GFR have an elevated risk of ADRs, due to impairments in drug metabolism and excretion and the greater accumulation of parent drugs and their metabolites [49]. Surprisingly, a history of AKI was not found to be a risk factor for drug-induced AKI in our multivariate analysis – even though AKI's harmful effects on kidney recovery are well described[2,3]. Likewise, history of AKI was not a risk factor for CA-AKI or HA-AKI.

In the literature, drug-induced AKIs are often compared with non-drug-induced AKIs. Few studies have described the influence of drugs on AKI outcomes. Alkhunaizi et al. showed that patients with drug-induced AKI were younger, more likely to be female and more likely to have CKD than those with non-drug-induced AKI but did not report on the outcomes [50]. Here, we compared outcomes in drug-induced AKI vs. non-drug-induced AKI. Drug-induced AKIs were more likely to have a favourable outcome but were also more likely to lead to the onset or progression of CKD. Drug-induced AKIs were more likely to be managed in a nephrology department. This might be due to the higher prevalence of CKD in the drug-induced AKI group (40.4%) than in the non-drug-induced AKI group (23.8%). Furthermore, the majority of AKIs analyzed here were not managed in a nephrology department - probably because AKI is often multifactorial and is associated with other pathologies, such as sepsis and heart failure.

The length of stay was shorter for drug-induced AKIs than for non-drug-induced AKIs. A deeper understanding of these data might help to improve the management of drug-induced AKI and to preserve kidney function.

Our study had a number of strengths. Firstly, the AKI cases were selected rigorously by applying the KDIGO guidelines (an international benchmark) and by screening the EMRs. Secondly, all ADRs were fully reviewed by a pharmacovigilance specialist. Thirdly, the consecutive patient recruitment and the large numbers of included AKIs enabled us to describe drug-induced events and evaluate them according to where they occurred (i.e. in hospital or in the community). To the best of our knowledge, the present study is the first to have determined the proportions of HA-AKI and CA-AKIs in a cohort of patients with drug-induced AKIs and to have determined the affected patients' characteristics and outcomes.

Our study had some limitations. Firstly, our single-centre study was conducted in a university hospital in northern France, and so our findings might reflect the prescribing habits of our local general practitioners and the hospital's clinicians. However, as shown by the literature data, we expect the clinical characteristics of patients with drug-induced AKI to be much the same in France as in other countries. Secondly, we focused on a specific cause of AKI, even though the latter it is often multifactorial. Hence, it would be useful to determine whether certain causes are more likely than others to be associated with poorer outcomes. Thirdly, we did not collect information on the use of over-the-counter drugs or self-medication; this might have led us to underestimate exposure to certain drugs such as NSAIDs. Indeed, analgesics like NSAIDs are frequently used for self-medication, and the continuous use of NSAID (alone or combined with other drugs) for pain relief over long periods of time is associated with the development of progressive kidney disease or AKI [51]. Information on self-medication rarely recorded in hospital discharge summary databases like the PMSI[52] and is not systematically recorded

in EMRs. Furthermore, AKI cases were evaluated by a single adjudicator; a manually review of all EMRs was a time-consuming process that prevented a second evaluation. We did not have access to urine output, which could have led to an under-estimation of AKI cases. However, our algorithm is known to be highly specific for AKI [7], and our aim was not to calculate the prevalence of AKI. Lastly, patients were not followed up after discharge from hospital (preventing us from evaluating the long-term outcomes associated with drug-induced AKI), and our study period was short (6 months). Despite these limitations, our large, comparative study of CA-AKI and HA-AKI provided a better understanding of the epidemiology, risk factors, course, and outcomes for these two specific types of drug-induced AKI.

V. Conclusion

Drug-induced AKIs account for a large (and possible underestimated) proportion of community- and hospital-acquired AKIs. The serious consequences of AKI on kidney and the potential for further ADRs mean that efforts should be made to optimize treatment and understanding all the risk factors in specific populations (such as those with community- or hospital-acquired AKIs). Indeed, we found some differences between the CA-AKI and HA-AKI subgroups with regard to patient characteristics and outcomes. Since a large proportion of drug-induced AKIs are avoidable, the close monitoring of female patients with multiple comorbidities (particularly CKD and a history of ADRs) might limit the risk of drug-induced AKI and thus have a positive impact on healthcare costs and patient care. To study AKI in more depth and improve the quality of the data, future research might usefully include a longer follow-up period, a larger, multicentre cohort, the use of natural language processing (to avoid time-consuming reviews), and a pharmacovigilance database.

Statements

Funding

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

Conflicts of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval

The IRA-PMSI study's objectives and procedures were approved by an independent ethics committee (CPP Nord Ouest II, Amiens, France; reference: RCB 2020-A00556-33).

Patient consent

In line with the French legislation on non-interventional studies, patients were provided with information about the study and were free to refuse to participate.

Permission to reproduce material from other sources

Not applicable.

Clinical trial registration

The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04923750).

Data availability

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

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

Bibliography

- [1] Bellomo R., Kellum JA., Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9843):756-766.
- [2] Chawla LS., Eggers PW., Star RA., et al. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58-66.
- [3] Venkatachalam MA., Weinberg JM., Kriz W., et al. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1765-1776.
- [4] Nie S., Feng Z., Tang L., et al. Risk Factor Analysis for AKI Including Laboratory Indicators: a Nationwide Multicenter Study of Hospitalized Patients. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(5):761-773.
- [5] Cartin-Ceba R., Kashiouris M., Plataki M., et al. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:1-15.
- [6] Perez-Ruiz F. Treatment with Allopurinol is Associated with Lower Risk of Acute Kidney Injury in Patients with Gout: A Retrospective Analysis of a Nested Cohort. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):419-425.
- [7] Rey A., Gras-Champel V., Balcaen T., et al. Use of a hospital administrative database to identify and characterize community-acquired, hospital-acquired and drug-induced acute kidney injury. *J Nephrol.* Published online October 7, 2021.
- [8] Robert L., Ficheur G., Gautier S., et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury Induced By Drugs In Older Patients: A Multifactorial Event. *Clin Interv Aging.* 2019;Volume 14:2105-2113.
- [9] Moore PK., Hsu RK., Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136-148.
- [10] Pierson-Marchandise M., Gras V., Moragny J., et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database: Drug-induced acute kidney injury. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(6):1341-1349.
- [11] Kane-Gill SL., Goldstein SL. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):675-684.
- [12] Jacobs F., Brivet F. Épidémiologie et pronostic des insuffisances rénales aiguës en réanimation. *Réanimation.* 2005;14(6):472-482.
- [13] Khajavi Rad A., Mohebbati R., Hosseinian S. Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(3):169-179.
- [14] Handler SM., Cheung PW., Culley CM., et al. Determining the Incidence of Drug-Associated Acute Kidney Injury in Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(10):719-724.
- [15] Ghane ShahrbaF F. Drug-induced renal disorders. *Drug-Induc Ren Disord.* 2015;(3).
- [16] Poster Abstracts. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(S1):89-207.

- [17] Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1275-1283.
- [18] Khalili H., Bairami S., Kargar M. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med Iran*. 2013;51(12):871-878.
- [19] Wu H., Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab*. 2018;19(7):559-567.
- [20] Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world: *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(6):538-543.
- [21] Liu C., Yan S., Wang Y., et al. Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Kidney Dis*. Published online September 30, 2020:1-13.
- [22] Naranjo CA., Busto U., Sellers EM., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245.
- [23] Khan LM., Al-Harhi SE., Osman AMM., et al. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J*. 2016;24(4):485-493.
- [24] R Core Team (2020). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing,.
- [25] Rolland AL., Garnier AS., Meunier K., et al. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Study from the French Medical Administrative and the French National Pharmacovigilance Databases Using Capture-Recapture Method. *J Clin Med*. 2021;10(2):168.
- [26] Hoste EAJ., Bagshaw SM., Bellomo R., et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-1423.
- [27] Khan S., Loi V., Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs Aging*. 2017;34(10):729-741.
- [28] Pascual J., Orofino L., Liaño F., et al. Incidence and Prognosis of Acute Renal Failure in Older Patients. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(1):25-30.
- [29] Rosner MH. Acute Kidney Injury in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(3):565-578.
- [30] Patschan D., Patschan S., Buschmann I., et al. Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(4):457-464.
- [31] Che M lin., Yan Y cheng., Zhang Y., et al. [Analysis of drug-induced acute renal failure in Shanghai]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(11):744-749.
- [32] Jannot AS., Burgun A., Thervet E., et al. The Diagnosis-Wide Landscape of Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(6):874-884.
- [33] Chandiramani R., Cao D., Nicolas J., et al. Contrast-induced acute kidney injury. *Cardiovasc Interv Ther*. 2020;35(3):209-217.

- [34] Holditch SJ., Brown CN., Lombardi AM., et al. Recent Advances in Models, Mechanisms, Biomarkers, and Interventions in Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3011.
- [35] Angamo MT., Curtain CM., Chalmers L., et al. Predictors of adverse drug reaction-related hospitalisation in Southwest Ethiopia: A prospective cross-sectional study. Ramagopalan SV, ed. *PLOS ONE.* 2017;12(10):e0186631.
- [36] Wu X., Zhang W., Ren H., et al. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail.* 2014;36(7):1051-1055.
- [37] van der Molen AJ., Reimer P., Dekkers IA., et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(7):2856-2869.
- [38] Kusirisin P., Chattipakorn SC., Chattipakorn N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. *J Transl Med.* 2020;18(1):400.
- [39] Yu Y., Chen J., Li D., et al. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. *Sci Rep.* 2016;6(1):24955.
- [40] Moyer AM., Matey ET., Miller VM. Individualized medicine: Sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6).
- [41] Ikeda M., Swide T., Vayl A., et al. Estrogen administered after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation ameliorates acute kidney injury in a sex- and age-specific manner. *Crit Care.* 2015;19(1):332.
- [42] Watson S., Caster O., Rochon PA., et al. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100188.
- [43] Zopf Y., Rabe C., Neubert A., et al. Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions Following Hospital Admission: A Prospective Analysis of 907 Patients in Two German University Hospitals. *Drug Saf.* 2008;31(9):789-798.
- [44] Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(4):689-706.
- [45] Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001;60(2):804-817.
- [46] Wai AO., Lo AM., Abdo A., et al. Vancomycin-induced acute interstitial nephritis. *Ann Pharmacother.* 1998;32(11):1160-1164.
- [47] He L., Wei Q., Liu J., et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney Int.* 2017;92(5):1071-1083.
- [48] Laville SM., Gras-Champel V., Moragny J., et al. Adverse Drug Reactions in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1090-1102.

- [49] Baker M., Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):546-557.
- [50] Alkhunaizi AM., Al Shammery M. In-hospital acute kidney injury. *East Mediterr Health J.* 2020;28(8):967-970.
- [51] Faqih AHMA., Sayed SF. Self-medication practice with analgesics (NSAIDs and acetaminophen), and antibiotics among nursing undergraduates in University College Farasan Campus, Jazan University, KSA. *Ann Pharm Fr.* 2021;79(3):275-285.
- [52] Moulis G., Lapeyre-Mestre M., Palmaro A., et al. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne.* 2015;36(6):411-417.

Table 1: Baseline characteristics of study participants, overall and according to the type of AKI (drug-induced or non-drug-induced)

	All patients with AKI	Drug-induced AKI	Non-drug-induced AKI	<i>P</i> value ^a
	1557	445 (28.6)	1112 (71.4)	
Demographics				
Age, y, mean (SD)	71.3 (15.1)	72.1 (14.6)	71.0 (15.3)	0.23
Women, <i>n</i> (%)	712 (45.7)	227 (51.0)	485 (43.6)	< 0.001*
BMI, kg/m ² , mean (SD)	27.7 (6.7)	28.8 (6.9)	27.3 (6.6)	< 0.001*
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²), <i>n</i> (%)	461 (29.6)	153 (34.4)	308 (27.7)	< 0.001*
Comorbidities ^b				
CKD, <i>n</i> (%)	445 (28.6)	180 (40.4)	265 (23.8)	< 0.001*
CKD stage				< 0.001*
≤3A (≥45 mL/min/1.73 m ²)	215 (13.8)	79 (17.8)	136 (12.2)	
3B (30–44 mL/min/1.73 m ²)	148 (9.5)	66 (14.8)	82 (7.4)	
4 (15–29 mL/min/1.73 m ²)	73 (4.7)	33 (7.4)	40 (3.6)	
5 (<15 mL/min/1.73 m ²) (not on dialysis)	9 (0.6)	2 (0.4)	7 (0.6)	
Hypertension, <i>n</i> (%)	1092 (70.1)	340 (76.4)	752 (67.6)	< 0.001*
Diabetes, <i>n</i> (%)	544 (35.0)	176 (39.6)	368 (33.1)	0.016*
Dyslipidaemia	569 (36.5)	194 (43.6)	375 (33.7)	< 0.001*
History of CVD, <i>n</i> (%)	757 (48.6)	250 (56.2)	507 (45.6)	< 0.001*
Gout, <i>n</i> (%)	112 (7.2)	39 (8.8)	73 (6.6)	0.13
Cancer, <i>n</i> (%)	456 (29.3)	136 (30.6)	320 (28.8)	0.48
History of kidney transplant, <i>n</i> (%)	49 (3.1)	20 (4.5)	29 (2.6)	0.05
History of nephrectomy, <i>n</i> (%)	91 (5.8)	31 (7.0)	60 (5.4)	0.23
History of AKI, <i>n</i> (%)	242 (15.5)	93 (20.9)	149 (13.4)	< 0.001*
History of ADRs, <i>n</i> (%)	439 (28.2)	156 (35.1)	283 (25.4)	< 0.001*

AKI, acute kidney injury; ADR, adverse drug reaction; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease.

The “history of ADRs” item included ADRs that occurred before the episode of AKI and were mentioned in the patient’s EMRs.

^a in Wilcoxon’s test or a chi-squared test, for patients with drug-induced AKI vs. patients with non-drug-induced AKI.

^b according to the patients’ medical records.

* statistically significant

Quantitative variables are quoted as the mean (standard deviation), and qualitative variables are quoted as the frequency (percentage).

Table 2: Characteristics of the AKIs, overall and by group (drug-induced or non-drug-induced)

	All patients with AKI	Drug-induced AKI	Non-drug-induced AKI	<i>P</i> value ^a
	1 557	445 (28.6)	1112 (71.4)	
Hospital-acquired	924 (59.3)	265 (59.6)	659 (59.3)	0.92
Medical unit				< 0.001*
Nephrology, <i>n</i> (%)	151 (9.3)	65 (14.6)	86 (7.7)	
ICU, <i>n</i> (%)	409 (26.0)	59 (13.3)	350 (31.5)	
Other, <i>n</i> (%)	997 (64.7)	321 (72.1)	676 (60.8)	
Length of hospital stay, mean (SD)	17.6 (19.8)	16.0 (16.3)	18.2 (21.0)	< 0.001*
Type of stay, <i>n</i> (%)				0.09
Short (<7 days)	400 (25.7)	123 (27.6)	277 (24.9)	
Medium ([7-29 days])	913 (58.6)	266 (59.8)	647 (58.2)	
Long (>29 days)	244 (15.7)	56 (12.6)	188 (16.9)	
KDIGO grade				0.13
1 (<i>n</i> , %)	843 (54.2)	259 (58.2)	584 (52.5)	
2 (<i>n</i> , %)	371 (23.8)	96 (21.6)	275 (24.7)	
3 (<i>n</i> , %)	343 (22.0)	90 (20.2)	253 (22.8)	
Use of dialysis, <i>n</i> (%)	146 (9.4)	38 (8.5)	108 (9.7)	0.47
Outcome				< 0.001*
Favourable, <i>n</i> (%)	1042 (67.0)	311 (69.9)	731 (65.7)	
Onset or progression of CKD, <i>n</i> (%)	240 (15.4)	88 (19.8)	152 (13.7)	
Death, <i>n</i> (%)	233 (15.0)	35 (7.9)	198 (17.8)	
Not known, <i>n</i> (%)	42 (2.6)	11 (2.5)	31 (2.8)	

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ICU, intensive care unit.

^a in a Wilcoxon test or a chi-squared test, for patients with drug-induced AKI vs. patients with non-drug-induced AKI.

*statistically significant

Quantitative variables are quoted as the mean (standard deviation), and qualitative variables are quoted as the frequency (percentage).

Table 3: Main drug classifications involved in drug-induced AKI*

	All drug-induced AKIs (n)	CA drug-induced AKI (n, %)	HA-drug-induced AKI (n, %)	P value
	N= 445	N=180 (40.4)	N=265 (59.6)	
Number of drugs (mean, SD)	2.3 (1.7)	2.6 (1.7)	3.0 (1.5)	< 0.001*
ATC (n, %)				
Diuretics	325 (32.2)	119 (25.6)	206 (37.8)	< 0.001*
Renin-angiotensin drugs	175 (17.3)	87 (18.8)	88 (16.1)	0.19
Antibacterial agents for systemic use	79 (7.8)	12 (2.6)	67 (12.3)	< 0.001*
Antineoplastic agents	57 (5.6)	37 (8.0)	20 (3.7)	< 0.001*
Antithrombotics	53 (5.3)	29 (6.3)	24 (4.4)	0.19
Antidiabetics, except insulin	46 (4.6)	37 (8.0)	9 (1.7)	< 0.001*
Psycholeptics	34 (3.4)	21 (4.5)	13 (2.4)	0.06
Contrast agents	28 (2.8)	3 (0.6)	25 (4.6)	< 0.001*
Analgesics	27 (2.7)	13 (2.8)	14 (2.6)	0.82
Immunosuppressive agents	25 (2.5)	18 (3.9)	7 (1.3)	< 0.001*
Beta-blockers	20 (2.0)	7 (1.5)	13 (2.4)	0.32
Lipid-lowering agents	15 (1.5)	12 (2.6)	3 (0.6)	< 0.001**
NSAIDs	13 (1.3)	9 (1.9)	4 (0.7)	0.10
Calcium channel blockers	13 (1.3)	9 (1.9)	4 (0.7)	0.10
Anti-gout drugs	11 (1.1)	7 (1.5)	4 (0.7)	0.36

AKI: acute kidney injury; CA: community-acquired; HA: hospital-acquired, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, SD: standard deviation

*statistically significant

Quantitative variables are quoted as the mean (standard deviation), and qualitative variables are quoted as the frequency (percentage).

Table 4: The regression model for the risk of drug-induced AKI (N=445)

Predictors	Crude OR [95%CI]	p value	Adjusted OR [95%CI]	Adjusted p value
Demographics				
Age, y, mean (SD)	1.0 [0.99 - 1.01]	0.23	0.99 [0.98 - 1.01]	0.57
Sex				
Male	Reference		Reference	
Female, n (%)	1.3 [1.01 - 1.68]	< 0.001*	1.3 [1.04 - 1.67]	0.016 *
<i>Obesity</i>				
BMI <30 kg/m ²)	Reference		Reference	
BMI ≥30 kg/m ²), n (%)	1.4 [1.08 - 1.73]	9.05 e-3*	1.2 [0.92 - 1.52]	0.20
Comorbidities ^a				
CKD				
No history of CKD	Reference		Reference	
History of CKD	2.2 [1.72 - 2.74]	< 0.001*	1.8 [1.40 - 2.67]	< 0.001*
<i>Hypertension</i>				
No hypertension	Reference		Reference	
Hypertension	1.6 [1.21 - 2.00]	< 0.001*	1.2 [0.87 - 1.55]	0.31
<i>Diabetes</i>				
No diabetes	Reference		Reference	
Diabetes	1.3 [1.05 - 1.66]	1.58 e-2*	0.97 [0.75 - 1.25]	0.81
<i>Dyslipidaemia</i>				
No dyslipidaemia	Reference		Reference	
Dyslipidaemia	1.5 [1.21 - 1.90]	< 0.001*	1.3 [0.99 - 1.63]	0.06
<i>History of CVD</i>				
No history of CVD	Reference		Reference	
History of CVD	1.5 [1.22 - 1.91]	< 0.001*	1.3 [0.99 - 1.61]	0.07
<i>History of gout</i>				
No history of gout	Reference		Reference	
History of gout	1.4 [0.90 - 2.04]	0.13	1.0 [0.67 - 1.57]	0.87

<i>Kidney transplantation</i>				
No history of kidney transplantation	Reference		Reference	
History of kidney transplantation	1.8 [0.97 - 3.12]	0.05	1.0 [0.55 - 1.94]	0.90
<i>History of AKI</i>				
No history of AKI	Reference		Reference	
History of AKI	1.7 [1.28 - 2.27]	< 0.001*	1.2 [0.87 - 1.62]	0.27
History of ADRs				
No history of ADRs	Reference		Reference	
History of ADRs	1.6 [1.25 - 2.00]	< 0.001*	1.3 [1.05 - 1.73]	< 0.001*

ADRs: adverse drug reactions, AKI: acute kidney injury, BMI: body mass index, CI: confidence interval, CKD: chronic kidney disease, CVD: cardiovascular disease, OR: odds ratio

· Adjusted for variables with p<0.2 in a univariate analysis or contextual interest

· According to the patients' EMRs

* statistically significant

Table 5: Regression model for risk of HA drug-induced AKI (n=265)

Predictors	Crude OR [95%CI]	p value	Adjusted OR [95%CI]	Adjusted p value
Demographic				
Age, y, mean (SD)	1.0 [1.00 - 1.02]	0.04*	1.0 [0.99 - 1.01]	0.79
<i>Sex</i>				
Men	Reference		Reference	
Women, n (%)	1.3 [0.99 - 1.76]	0.06	1.3 [0.94 - 1.74]	0.11
<i>Obesity</i>				
BMI < 30 kg/m ²	Reference		Reference	
BMI ≥30 kg/m ² , n (%)	1.3 [0.94 - 1.72]	0.12	1.1 [0.78 - 1.51]	0.60
Comorbidities[·]				
CKD				
No history of CKD	Reference		Reference	
History of CKD	2.2 [1.61 - 3.01]	< 0.001*	1.8 [1.29 - 2.58]	< 0.001*
<i>Hypertension</i>				

No hypertension	Reference		Reference	
Hypertension	1.6 [1.13 - 2.18]	7.02 e-3*	1.9 [0.75 - 1.59]	0.66
<i>Diabetes</i>				
No diabetes	Reference		Reference	
Diabetes	1.3 [0.96 - 1.75]	0.09	0.9 [0.66 - 1.31]	0.69
Dyslipidaemia				
No dyslipidaemia	Reference		Reference	
Dyslipidaemia	1.9 [1.41 - 2.52]	< 0.001*	1.6 [1.20 - 2.28]	< 0.001*
<i>History of CVD</i>				
No history of CVD	Reference		Reference	
History of CVD	1.7 [1.25 - 2.24]	< 0.001*	1.3 [0.92 - 1.76]	0.14
<i>Cancer</i>				
No cancer	Reference		Reference	
With cancer	0.8 [0.58 - 1.10]	0.18	0.9 [0.61 - 1.19]	0.36
<i>Kidney transplantation</i>				
No history of kidney transplantation	Reference		Reference	
History of kidney transplantation	2.0 [0.69 - 5.31]	0.18	1.1 [0.38 - 3.30]	0.80
<i>History of AKI</i>				
No history of AKI	Reference		Reference	
History of AKI	1.6 [1.08 - 2.32]	1.65 e-2*	1.1 [0.74 - 1.68]	0.59
<i>History of ADRs</i>				
No history of ADRs	Reference		Reference	
History of ADRs	1.4 [1.06 - 1.99]	1.92 e-2*	1.3 [0.93 - 1.80]	0.12

ADRs: adverse drug reactions, AKI: acute kidney injury, BMI: body mass index, CI: confidence interval, CKD: chronic kidney disease, CVD: cardiovascular disease, OR: odds ratio

· Adjusted for variables with p<0.2 in a univariate analysis or contextual interest

· According to the patients' EMRs

* statistically significant

Table 6: The regression model for the risk of CA drug-induced AKI (N= 180)

	<i>Crude OR [95%CI]</i>	<i>p value</i>	<i>Adjusted OR [95%CI]</i>	<i>Adjusted p value</i>
Demographic				
<i>Age, y, mean (SD)</i>	0.99 [0.98 - 1.01]	0.57	0.99 [0.98 - 1.00]	0.17
Sex				
Male	Reference		Reference	
Female, n (%)	1.4 [0.98 - 1.96]	0.07	1.5 [1.02 - 2.14]	0.04*
<i>Obesity</i>				
BMI < 30 kg/m ²)	Reference		Reference	
BMI ≥30 kg/m ²), n (%)	1.5 [1.05 - 2.25]	2.51 e-2*	1.3 [0.89 - 2.02]	0.16
Comorbidities †				
CKD				
No history of CKD	Reference		Reference	
History of CKD	2.2 [1.52 - 3.11]	< 0.001*	1.9 [1.22 - 2.82]	< 0.001*
<i>Hypertension</i>				
No hypertension	Reference		Reference	
Hypertension	1.5 [1.04 - 2.30]	3.52 e-2*	1.2 [0.74 - 1.88]	0.50
<i>Diabetes</i>				
No diabetes	Reference		Reference	
With diabetes	1.4 [0.96 - 1.93]	0.09	1.0 [0.71 - 1.54]	0.82
<i>History of CVD</i>				
No history of CVD	Reference		Reference	
History of CVD	1.4 [0.96 - 1.93]	0.08	1.3 [0.86 - 1.89]	0.23
Cancer				
No cancer	Reference		Reference	
Cancer	1.7 [1.15 - 2.40]	6.35 e-3*	1.9 [1.29 - 2.79]	< 0.001*
<i>History of gout</i>				

No history of gout	Reference		Reference	
History of gout	1.7 [0.93 - 3.05]	0.08	1.4 [0.75 - 2.67]	0.27
<i>Kidney transplantation</i>				
No history of kidney transplantation	Reference		Reference	
History of kidney transplantation	1.7 [0.80 - 3.43]	0.15	1.0 [0.45 - 2.24]	0.96
<i>History of AKI</i>				
No history of AKI	Reference		Reference	
History of AKI	1.9 [1.21 - 2.91]	4.03 e-3*	1.2 [0.74 - 1.97]	0.43
<i>History of ADRs</i>				
No history of ADRs	Reference		Reference	
History of ADRs	1.8 [1.24 - 2.57]	1.75 e-3*	1.4 [0.91 - 2.05]	0.12

ADRs: adverse drug reactions, AKI: acute kidney injury, BMI: body mass index, CI: confidence interval, CKD: chronic kidney disease, CVD: cardiovascular disease, OR: odds ratio

· Adjusted for variables with $p < 0.2$ in a univariate analysis or contextual interest

· According to the patients' EMRs

* statistically significant

Figure legends

Figure 1: Study flow diagram

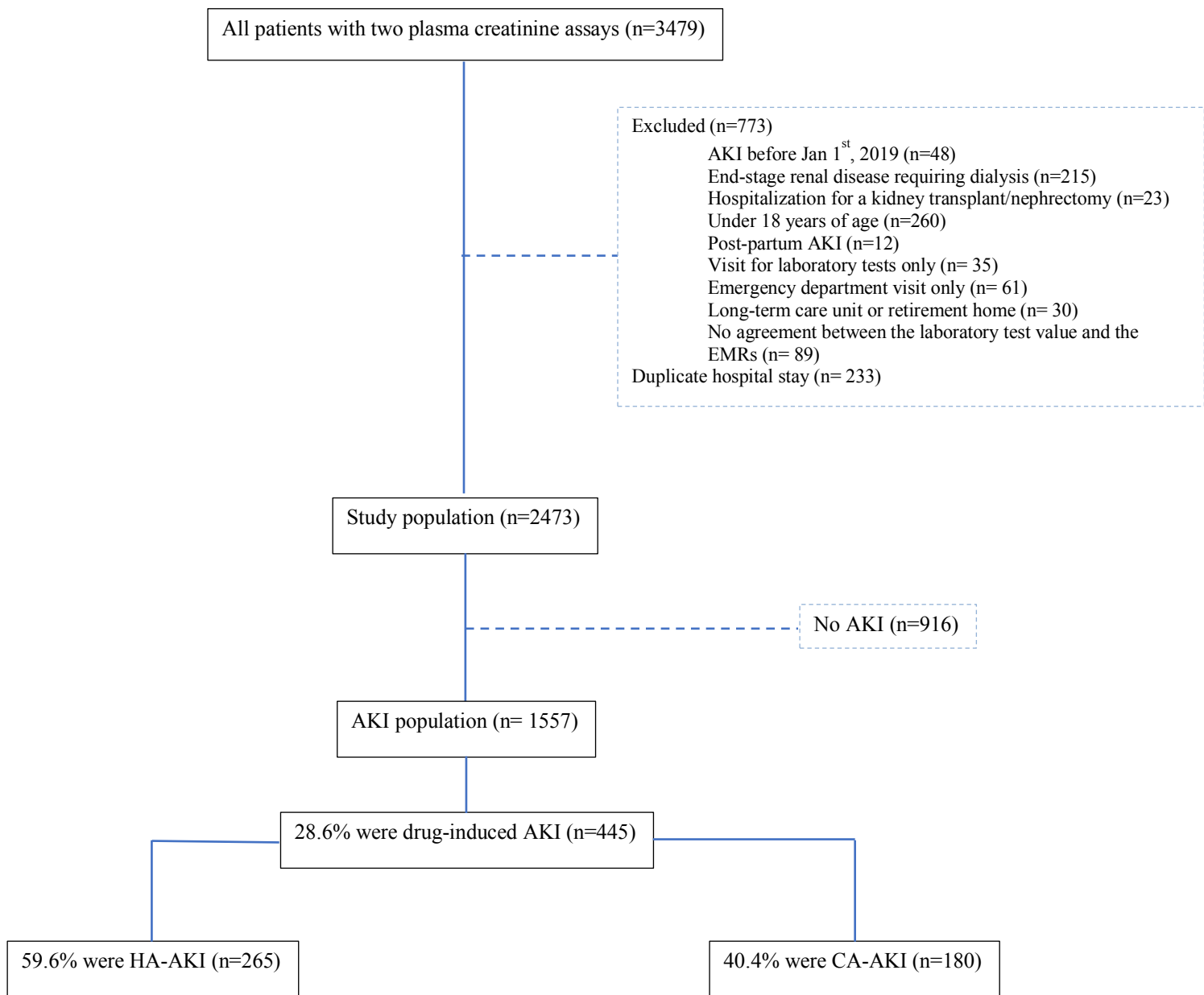


Figure 1: Study flow diagram

AKI, acute kidney injury; CA, community acquired; EMR, electronic medical record; HA, hospital-acquired

**Chapitre 5: Estimation de la prévalence des IRA avec
une part médicamenteuse**

I. La difficulté d'estimer les prévalences en pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance

L'estimation de la fréquence réelle des EIM est une mission pharmaco-épidémiologique utile pour les autorités de santé (comme l'ANSM ou les ARS) pour quantifier les coûts supplémentaires induits par les EIM dans une zone géographique précise, pour définir des priorités et des politiques de santé, et pour améliorer la prise en charge des EIM.

La notification des EIM aurait pu être un moyen d'accomplir cette mission, puisqu'elle est la principale source de détection des EIM dans les pays européens, notamment en France où elle est même obligatoire pour certains professionnels (179). Les bases de données de notification spontanée couvrent la population générale, en vie réelle, avec l'utilisation de multiples traitements et leur utilisation est relativement peu coûteuse pour la surveillance de la sécurité des médicaments. Leur utilisation devrait donc permettre d'identifier la fréquence des EIM. Néanmoins, seulement 5 à 10 % des effets indésirables des médicaments seraient notifiés, rendant difficile l'interprétation des fréquences issues de ces bases de données non exhaustives (180).

Outre la sous-notification, inhérente à ces bases de données, les études de pharmacovigilance comme les études cas/non-cas peuvent être soumises à plusieurs autres biais (37). Le biais d'information, principalement lors de déclarations qui n'avaient pas été confirmées médicalement, induit des erreurs potentielles de classifications erronées. Le biais de temporalité provoque l'effet Weber (136,137). Ceci correspond à une variation de la notification dans le temps qui se traduit par l'augmentation des notifications juste après la commercialisation d'un médicament (en raison du profil de sécurité mal connu et d'une exposition croissante), en général pendant les deux premières années avec une grande part d'effets non graves, et suivie d'un déclin (diminution de l'enthousiasme devant des EIM de mieux en mieux connus). Il peut également s'observer lors d'une modification de l'AMM ou si une communication a été faite sur un médicament de la même classe concernant l'EIM d'intérêt. La conséquence potentielle est une sous-estimation du risque associé au médicament. Le biais de compétition apparaît lorsque l'EIM étudié est également fréquemment notifié avec un ou plusieurs autres(s) médicament(s) que le médicament d'intérêt. La conséquence potentielle est une sous-estimation du risque associé au médicament et la diminution de la sensibilité de détection du « signal » de pharmacovigilance. Enfin, le biais d'indication (56) correspond à la possibilité que le

médicament d'intérêt soit utilisé préférentiellement dans une population à risque de présenter l'EIM d'intérêt.

Dans les bases médico-administratives, l'estimation de la fréquence d'un risque associé à un médicament nécessite des informations adéquates au dénominateur sur l'utilisation des médicaments. Celles-ci sont généralement tirées des données de vente, qui peuvent ne pas refléter précisément les niveaux de prescription et surtout d'utilisation. Le numérateur est également imprécis, car il est sujet aux biais évoqués ci-dessus si l'information vient de données de pharmacovigilance (181). Ainsi, l'utilisation seule de ces bases ne permet pas l'évaluation précise du risque associé à un médicament car la fréquence des EIM est généralement sous-estimée.

L'essor des réseaux informatiques et la puissance de l'analyse des Big data devraient permettre une amélioration de la pertinence des signaux détectés (179), comme par exemple l'utilisation de requêtes dans des bases telles que le PMSI (182). Malgré cela, ces bases de données sur les soins de santé manquent souvent d'informations détaillées. Des erreurs de calcul d'incidence d'un risque lié à un médicament peuvent alors survenir par erreur de classification d'un résultat ou d'un diagnostic, et deviennent un défi majeur pour la recherche pharmaco-épidémiologique. Par exemple, une maladie prévalente au début d'une étude peut être classée à tort comme absente et par conséquent, la première observation codée au cours du suivi peut être classée à tort comme une maladie absente. La véritable maladie incidente peut passer inaperçue en raison de la faible sensibilité de l'algorithme, ce qui entraîne des estimations artificiellement basses de l'incidence de la maladie (183). A l'inverse, l'absence réelle de maladie incidente peut être mal codée en tant que maladie incidente lorsque les codes sont utilisés pour "exclure" une maladie suspectée, ce qui conduit à une surestimation de l'incidence de la maladie.

Les bases de données médico-administratives à elles seules ne permettent donc pas d'évaluer avec précision l'incidence d'un risque médicamenteux, l'utilisation de ces Big Data ne se substituant pas aux données de pharmacovigilance, gold standard dans la détection d'EIM. C'est pourquoi une utilisation combinée de toutes ces bases permettrait d'avoir une estimation plus précise des fréquences des EIM. De plus, si le PMSI était couplé à des entrepôts de données cliniques, comme DxCare, disponible au CHU d'Amiens-Picardie, nous aurions accès à des données biomédicales recueillies au cours du processus de soins cliniques.

La méthode de capture-recapture, dont le principe est expliqué dans le Chapitre 1, partie I.7.b, remplit parfaitement ce rôle de liaison entre plusieurs bases de données pour améliorer la

détection des EIM (59,184). Rolland et al., ont utilisé cette méthodologie afin de détecter la prévalence des IRA ayant une part médicamenteuse au CHU de Rennes (63). Les auteurs ont estimé une fréquence totale d'IRA médicamenteuses représentant 20,0% de toutes les IRA, avec un taux de notification à 12,9 %.

II. Objectif de l'étude

Le travail de Rolland et al., est une grande avancée dans l'amélioration des connaissances sur les IRA avec une part médicamenteuse. Mais au vu des différences entre les IRA-AC et les IRA-AH, détaillées dans le chapitre 4, une estimation de leur fréquence respective apparaissait importante afin de mieux cibler leur impact et de mettre en place des actions de prévention. A notre connaissance, peu d'études ont estimé la fréquence de ces IRA avec une part médicamenteuse en stratifiant sur le lieu d'acquisition de l'IRA.

L'objectif de ce dernier travail était donc d'estimer la proportion d'IRA avec une part médicamenteuse chez des patients hospitalisés au CHU d'Amiens-Picardie puis selon le lieu d'acquisition de l'IRA à partir d'une méthode de capture recapture. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur 2 bases de données indépendantes : notre cohorte d'IRA avec une part médicamenteuse, et les données de la BNPV obtenues par l'intermédiaire du CRPV d'Amiens.

III. Résumé de l'article

Méthodes

Grâce à la cohorte « IRA-PMSI » et aux deux études présentées en chapitre 3 et 4, nous avons identifié une cohorte d'IRA avec une part médicamenteuse expertisées grâce à l'échelle de Naranjo (185). En tant que pharmacovigilants au CRPV d'Amiens-Picardie, nous avons accès aux données de la BNPV.

La méthode de capture-recapture a été utilisée en utilisant deux sources de données indépendantes. La capture était la cohorte d'IRA médicamenteuse précédemment constituée (185), et présentée dans le chapitre 4. La recapture était les IRA médicamenteuses répertoriées dans la BNPV. Les cas d'IRA avec une part médicamenteuse survenus au CHU Amiens-Picardie pendant la période d'étude (soit du 01/01/2019 au 30/06/2019) et signalés

spontanément au CRPV d'Amiens-Picardie par les professionnels de santé et les patients ont pu être extraits de cette base nationale. Pour ce faire, la SMQ dite « large » correspondant à l'IRA a été utilisée (présentée en **Annexe 3**). Le score de Naranjo a été calculé pour chacune des IRA médicamenteuses identifiées dans la BNPV et tout médicament avec un score supérieur à 0 a été sélectionné.

Les conditions d'utilisation de cette méthodologie ont été vérifiées : tous les cas d'IRA étaient des cas réels et leur définition était rigoureusement la même pour chaque source, l'homogénéité de capture entre les sources était respectée, la population étudiée était une population fermée, la même période et zone géographique étaient utilisées pour les 2 sources (soit IRA survenue entre le 01/01/2019 et le 30/06/2019 au CHU d'Amiens Picardie), tous les cas communs étaient de vrais doublons identifiés, et les sources étaient indépendantes.

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser la population atteinte d'IRA avec une part médicamenteuse. Chacune de ces IRA a été classée selon son statut d'acquisition (en tant qu'IRA-AC ou IRA-AH). Des analyses selon la source d'identification de l'IRA ont également été menées (soit IRA identifiées uniquement grâce à la BNPV ou identifiées par la cohorte). Selon le type et la distribution des données, les groupes ont été comparés à l'aide du test t de Student, du test t à deux échantillons de Welch, d'un test du chi deux ou du test de Fisher.

Les classes de médicaments imputés ont été définies selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC). Pour toutes les IRA avec une part médicamenteuse, la classe ATC de niveau 2 impliquée dans plus de 5 % des IRA et les trois substances actives les plus fréquemment impliquées ont été relevées pour chacune des deux sources de données (la cohorte et la BNPV). Des analyses descriptives ont été exécutées sur ces ATC selon le lieu d'acquisition de l'IRA (c'est-à-dire dans les sous-groupes d'IRA-AC et d'IRA-AH)). La proportion des IRA enregistrées dans la BNPV a été calculée pour chaque classe ATC de niveau 2 et pour chaque médicament impliqué dans plus de 10 IRA.

La méthodologie de la capture-recapture, expliquée en chapitre 1, partie II.7.b, a été utilisée sur la totalité des IRA avec une part médicamenteuse identifiées puis en stratifiant selon le lieu d'acquisition (soit en communauté ou à l'hôpital). L'exhaustivité (soit le nombre de cas d'IRA avec une part médicamenteuse identifiés divisé par le nombre de cas total estimé d'IRA médicamenteuses) de la BNPV et de la cohorte a également été calculée.

Résultat

Notre cohorte nous a permis d'identifier 445 IRA avec une part médicamenteuse sur 1 557 IRA totales. Celles acquises en communauté représentaient 40,4% des IRA médicamenteuses et celles acquises à l'hôpital 59,6% (185). La requête effectuée dans la BNPV a détecté sur la même période (soit du 01/01/2019 au 30/06/2019) 36 cas d'IRA médicamenteuse. Parmi ces cas, 69,4% étaient acquis en communauté et 30,6% à l'hôpital. Les deux sources ont donc permis d'identifier 454 IRA avec une part médicamenteuse, dont 27 étaient communes aux deux bases de données. Le nombre total estimé d'IRA médicamenteuse grâce à la méthode de la capture-recapture était de 593 [485-702], et la prévalence estimée était de 38,1 % [35,67-40,50]. Les prévalences des IRA-AH et des IRA-AC étaient similaires (39,4 % [36,24-42,54] et 37,4 % [33,67-41,21], respectivement). Le taux de notification des IRA avec une part médicamenteuse dans la BNPV était de 6,1%. Une grande divergence a été observée sur le taux de notification en fonction du lieu d'acquisition de l'IRA (3,0 % pour les IRA-AH contre 10,5 % pour les IRA-AC). Après les diurétiques, les classes de médicaments les plus fréquemment impliquées étaient les antibiotiques dans le sous-groupe IRA-AH (13,0%) et les antinéoplasiques dans le sous-groupe IRA-AC (8,3%).

IV. Article en cours de soumission

Use of the capture-recapture method to estimate the frequency of community- and hospital-acquired drug-induced acute kidney injuries in French databases

Amayelle Rey, Pharm.D^{1,2}, Valérie Gras, Pharm.D, Ph.D^{1,2}, Julien Moragny, Pharm.D¹, Gabriel Choukroun, M.D, Ph.D^{2,3}, Kamel Masmoudi, M.D¹, Sophie Liabeuf, Pharm.D, Ph.D^{1,2}

¹ Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Amiens, France

² MP3CV Laboratory, EA7517, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France

³ Division of Nephrology, Amiens University Hospital, Amiens, France

Corresponding author: Sophie Liabeuf, Clinical Pharmacology Division, Amiens University Hospital, Avenue René Laennec, F-80000 Amiens, France.

Tel.: +33-322-087-995; Fax: +33-322-087-990; E-mail: liabeuf.sophie@chu-amiens.fr

Summary

Background: Drug-induced acute kidney injury (AKI) can occur both in primary care (i.e., community-acquired AKI (CA-AKI)) and in hospital settings (i.e., hospital-acquired AKI (HA-AKI)). The reported prevalence of these events varies markedly from one study to another, mainly due to differences in the study design.

Objectives: To estimate the frequency of drug-induced AKIs (both CA-AKIs and HA-AKIs) observed in a French university hospital.

Methods: We applied the capture-recapture method to (i) the French national pharmacovigilance database (FPVD) and (ii) a cohort of hospitalized patients with drug-induced AKIs (documented by analyzing the French national hospital discharge database and the patients' electronic medical records). Drug-induced AKIs were determined according to the Naranjo algorithm and then categorized as CA-AKIs or HA-AKIs.

Results: A total number of 1557 episodes of AKI were recorded during the study period, of them, the estimated total number of drug-induced AKIs was 593 [95% confidence interval (CI): 485–702], and the estimated prevalence was 38.1% [95%CI: 35.67–40.50]. The prevalences of HA-AKIs and CA-AKIs were similar (39.4% [36.24–42.54] and 37.4% [33.67–41.21], respectively). Only 6.1% of the drug-induced AKIs were recorded in the FPVD, and the proportions of recorded HA-AKIs and CA-AKI differed markedly (3.0% vs. 10.5%, respectively). One of the most frequently involved drug classes were antibiotics in the HA-AKI subgroup (13.0%) and antineoplastics in the CA-AKI subgroup (8.3%).

Conclusion: Application of the capture-recapture method to two incomplete data sources can improve the ability to identify and quantify adverse drug reactions like AKIs. The frequency of drug-induced AKI is relatively high and is probably underestimated. The clinical management of an AKI might depend on where it originated.

Background

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in hospitalized patients. The aetiology of AKI is very often multifactorial, with several precipitating factors [1]. Drugs constitute one of the leading causes of AKI [2], with a prevalence ranges from 8% to 60%, depending on the study [3]. Drug-induced AKIs can occur both in primary care (i.e., community-acquired AKI (CA-AKI)) or in hospital settings (i.e., hospital-acquired AKI (HA-AKI)) [1]. The prevalence of both types of drug-induced AKI varies greatly from one study to another – mainly due to differences in study designs and event definitions, leading to potential bias. Drug-induced AKI constituted the third to fifth leading cause of HA-AKI [4] and accounted for 37.5% of all HA-AKIs in a study in China [5], whereas Robert et al.'s study in France found that drug-induced AKI accounted for 58.8% of all CA-AKIs [1]. Other researchers have reported prevalence between 59.9% and 72% [6,7]. To the best of our knowledge, very few studies have estimated and compared the prevalence of drug-induced CA-AKI and HA-AKI in the same cohort.

Although adverse drug reactions (ADRs, including drug-induced AKIs) represent a major source of morbidity among inpatients, their extent remains difficult to study largely unknown. Indeed, drug safety monitoring is mainly based on spontaneous ADR reporting. This process is limited, however, by under-reporting: it is thought that only 5% to 10% of ADRs are notified to the authorities, which makes it difficult to interpret incidences or accurately evaluate the ADRs' impact [8]. Chart review can identify a high proportion of the ADRs occurring in hospital but is time-consuming and difficult to perform on a routine basis. Hospital administrative databases like the French national hospital discharge database (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* [PMSI]) constitute a major source of population-based information and are very useful for conducting safety studies and detecting ADRs [9,10]. However, the use of these databases alone underestimates the frequency of specific types of ADR, such as drug-induced AKIs. Lastly, none of the various sources of data on ADRs (spontaneous reporting or hospital/administrative databases) is exhaustive.

The capture-recapture method allows estimation of the total number of events or the total size of a population by comparing several information sources [11]. The method was developed by ecologists to evaluate the number of animals in an ecosystem: the animals were captured, marked, released and (for a proportion) recaptured.

The objective of the present study was to estimate the frequency of drug-induced AKIs (i.e. CA-AKI and HA-AKI) in a French university hospital by applying the capture-recapture method to two data sources: (i) the French national pharmacovigilance database (FPVD) and (ii) a cohort of hospitalized patients with drug-induced AKIs, constituted by the extraction of data from the PMSI and chart review.

Materials and methods

The study was conducted at Amiens Picardie University Hospital (Amiens, France). In 2019, the hospital had 1,664 beds, including 1,238 in medical, surgical and obstetrics wards. A total of 60,134 patients were admitted during the course of 2019, with 289 admitted to the Nephrology and Transplantation intensive care unit (including 82 for kidney transplantation), 2,566 to the cardiothoracic surgery unit, 787 to the intensive care units, and 1,285 to the Nephrology Department.

Data sources

A cohort of hospitalized patients with drug-induced AKIs

The IRA-PMSI retrospective, single-centre study was performed from January 1st, 2019, to June 30th, 2019. The goal was to use data extracted from the PMSI and electronic medical records (EMRs) to build a cohort of hospitalized patients having experienced an AKI. The IRA-PMSI study's objectives and procedures were approved by an independent ethics committee (CPP Nord Ouest II, Amiens, France; reference: RCB 2020-A00556-33), and the study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04923750). The patient selection procedure has been described elsewhere and is summarized in the **Supplementary Methods** [12].

Each eligible patient's EMRs was manually screened for drug-induced AKIs by an expert pharmacologist, using the Naranjo algorithm [13]. On the basis of 10 questions concerning chronological, semiological and bibliographic criteria, the ADR (i.e. AKI) was assigned to a probability category according to the total Naranjo score, as follows: definite: ≥ 9 ; probable: 5 to 8; possible: 1 to 4; doubtful: ≤ 0 . Drugs were eligible if Naranjo's score was superior to 0. A second expert pharmacologist rated the Naranjo score for 100 randomly selected drug prescriptions; the correlation between the experts' respective scores was good. Each drug-induced AKI was then categorized as a CA-AKI or an HA-AKI (**Supplementary Methods** and **Supplementary Figure 1**) [12].

The French national pharmacovigilance database

In a second step, we identified cases of drug-induced AKIs having occurred at Amiens Picardie University Hospital during the same period (January 1st, 2019, to June 30th, 2019) and having been spontaneously reported to the regional pharmacovigilance centre (Amiens, France). To do so, we screened the FPVD, which was established in 1985. In France, notification of ADRs to the French pharmacovigilance system is mandatory for healthcare professionals. For each spontaneous notification, were collected data on the patient, the drug exposure, and the event. To identify cases, we used the broad standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query (SMQ) for AKIs (**Supplementary Table 1**). This broad SMQ is known to identify cases of AKI correctly [2]. Although the reports recorded in the FPVD are anonymized, we had access to the original EMRs archived at the regional pharmacovigilance centre; this enabled us to accurately identify common cases in the two data sources (i.e. AKIs in the hospital cohort that were also recorded in the FPVD).

For each selected record of an AKI, we checked that the case met the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definition (based on creatinine only) and we applied the Naranjo's scale to each drug recorded in eligible notification.

Statistical analysis

Descriptive statistics

Descriptive statistics were used to characterize the study population. Each drug-induced AKI was classified as a CA-AKI or an HA-AKI. The cohort's patients were divided according to whether or not their AKI was reported to the regional pharmacovigilance centre and so was included in the FPVD. Depending on the data type and distribution, groups were compared using Student's t test, Welch's two-sample t-test, a chi-squared test, or Fisher's test.

Drug classes were defined according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. For all drug-induced AKIs and in both subgroups (i.e. CA- and HA-AKIs), we considered each ATC level 2 class involved in more than 5% of the AKIs and then listed the three most frequently involved active substances for each of the two data sources. The proportion of AKIs recorded in the FPVD was calculated for each ATC level 2 class and for each drug involved in more than 10 AKIs.

The capture-recapture method

We used the capture–recapture method to estimate the frequency of drug-induced AKIs overall and the frequencies of drug-induced CA-AKIs and HA-AKIs. By combining the two data sources covering the same patient population, this method estimated the exhaustiveness of monitoring systems and provided the total number of drug-induced AKIs in the population, the variance, the 95% confidence interval (CI), and the number of cases recorded in both data sources [11]. The capture–recapture method’s statistics are summarized in **Figure 1**.

In the present study, the two incomplete data sources used were the IRA-PMSI cohort (built by selecting only drug-induced AKIs) and the FPVD. Capture was defined as drug-induced AKI identified in IRA-PMSI cohort, and recapture was defined as drug-induced AKI identified in the FPVD. From the estimate of the total number of all drug-induced AKIs, the number of drug-induced AKIs not identified by either of the two sources was deducted, as was the exhaustiveness of the two sources (defined by dividing the number of detected drug-induced AKIs by the estimated total number of drug-induced AKIs). We then calculated the FPVD notification rates for all drug-induced AKIs and the two subgroups (drug-induced CA-AKIs and drug-induced HA-AKIs), using the number drug-induced AKIs notified in the FPVD and the estimated total number of drug-induced AKIs.

Lastly, we checked the capture-recapture method’s validity conditions: (i) all cases of drug-induced AKIs are real, and the case definition is the same for each source; (ii) capture in each sources homogeneous; (iii) the study population is a closed population; (iv) the period and the geographical area are the same for the two data sources; (v) all common cases are identified and are true duplicates; and (vi) the data sources are independent.

The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. All analyses were performed using R software (version 3.7.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)[14].

Results

Case selection

“IRA-PMSI” cohort

Our analysis of the cohort found that 445 of the 1557 AKIs were drug-induced AKIs [12]. CA-AKI accounted for 40.4% of the drug-induced AKIs, and HA-AKI accounted for 59.6% (**Figure 2.A**).

FPVD query

The FPVD query detected 36 cases of drug-induced AKI over the same period occurred at Amiens Picardie University Hospital (i.e., from January 1st, 2019, to June 30th, 2019). We found that 69.4% of the drug-induced AKIs reported in the FPVD were CA-AKIs, and 30.6% were HA-AKIs (**Figure 2.B**).

Description of all cases of drug-induced AKI identified with both the “IRA-PMSI” cohort and the FPVD

After the identification of cases listed in both data sources (i.e. 27 cases), we detected a total of 454 drug-induced AKIs (**Figure 1**). The patients’ characteristics are summarized in **Table 1.A**. The mean (standard deviation (SD)) age was 72.2 (14.6), and 50.5% of the patients were female. The most frequently observed comorbidities were hypertension (75.8%), a history of cardiovascular disease (CVD) (55.1%), and chronic kidney disease (CKD) (40.2%). Relative to patients with drug-induced AKI only found in the cohort (i.e. drug-induced AKIs not reported in the FPVD), patients with a drug-induced AKI reported in the FPVD were significantly less likely to have a history of CVD (57.8% vs. 30.6% respectively). These two groups of patients did not differ significantly with regard to the other demographic and clinical characteristics.

The characteristics of the AKIs are summarized in **Table 1.B**. Compared with drug-induced AKIs identified in the cohort, the drug-induced AKIs reported in the FPVD were significantly more severe (respectively 17.7% and 52.8% were KDIGO grade 3) and were more likely to have been treated with dialysis (6.9% vs. 27.8% of cases, respectively).

We found that a total of 1106 drugs were involved in drug-induced AKIs. The main ATC classes involved were diuretics (30.1%), renin-angiotensin system drugs (16.3%), and antibiotics (8.6%) (**Figure 3**). The main suspected drugs were furosemide (20.1%), spironolactone (5.5%), and ramipril (4.7%) (**Supplementary Table 2**). The two ATC classes most frequently notified in the FPVD were antibiotics (proportion: 23.2%) and antithrombotics (proportion: 17.2%), whereas only 7.8% of the AKIs involving renin-angiotensin system drugs were reported in the FPVD (**Supplementary Table 2**).

Comparison of HA-AKIs and CA-AKIs

Of the 454 drug-induced AKIs, 186 (41.0%) were classified as CA-AKIs and 268 (59.0%) were classified as HA-AKIs. The patients’ characteristics are summarized in **Supplementary Table 3** for HA-AKIs and in **Supplementary Table 4** for CA-AKIs. The characteristics of the HA-AKIs and CA-AKIs are summarized in **Tables 2 and 3**, respectively.

We found that respectively 585 and 521 different drugs were involved in HA-AKIs and CA-AKIs. After diuretics and renin-angiotensin drugs, the most frequently involved drug classes were antibiotics in the HA-AKI subgroup (13.0%) and antineoplastics and antithrombotics in the CA-AKI subgroup (8.3% and 5.8%, respectively) (**Figure 3 and supplementary Table 5 and 6**). When considering the ATC classes involved in more than 5% of drug-induced AKIs, antibiotics was the most reported ATC classes in the FPVD (18.4%) in the HA-AKI subgroup (**Supplementary Table 5**), whereas it was antidiabetics in CA-AKI group (37.5%) (**Supplementary Table 6**).

Estimation of the prevalence of drug-induced AKIs

According to the capture-recapture method, the estimated total number of drug-induced AKIs was 593 [95%CI: 485–702]. We detected 454 drug-induced AKIs out of an estimated total of 593 and so considered that 139 drug-induced AKIs had not been detected (**Table 4**).

We identified 265 drug-induced HA-AKIs and 180 drug-induced CA-AKIs in the hospital cohort; respectively 11 and 25 of in the FPVD. Eight HA-AKIs and 19 CA-AKIs were common to the two data sources. According to the capture-recapture method, the estimated total numbers [95%CI] of drug-induced HA-AKIs and CA-AKIs were respectively 364 [235–494] and 237 [188–286]. The estimated number of non-identified cases was 96 for drug-induced HA-AKIs and 51 for drug-induced CA-AKIs (**Table 4**).

When considering all 1557 AKIs, the estimated prevalence [95%CI] of all drug-induced AKIs during a hospital stay was 38.1% [35.67–40.50]. The FPVD notification rate was 6.1% [4.15–7.99]. The estimated prevalence of drug-induced HA-AKIs was 39.4% [36.24–42.54], when considering all 924 cases. The estimated prevalence of drug-induced CA-AKI was 37.4% [33.67–41.21], when considering all 633 cases [12]. The FPVD notification rate was 3.0% [1.92–4.13] for HA-AKIs and 10.5% [8.16–12.94] for CA-AKIs (**Figure 4**).

The exhaustiveness of detection of drug-induced AKI in our cohort was 75% (75.9% for CA-AKI and 72.8% for HA-AKI) (**Figure 5**).

Discussion

The capture-recapture method is a useful tool for estimating frequencies when several sources of information are available and can be matched. Application of this method to hospital and pharmacovigilance databases enabled us to estimate the prevalence of drug-induced AKI among hospitalized patients with AKI: 38.1% [35.7- 40.5]. The most frequently suspected drug classes were diuretics (30.1%), renin-angiotensin system drugs (16.3%), and antibiotics (8.6%). Drug-induced AKIs reported in the FPVD were more likely to be severe and to require haemodialysis than cases of drug-induced AKI identified in the PMSI hospital discharge database.

The prevalence of drug-induced AKI in the present study was higher than the values reported in the literature [1,15,16]. This disparity might be due to the use of different methods to identify AKIs. Indeed, most of the literature studies used International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10) codes, whereas we screened EMRs and meticulously applied our algorithm to each AKI episode. Our method probably enabled us to identify a higher proportion of cases in general and CA-AKIs in particular. Using the same capture-recapture method, Rolland et al. found that 20.0% of AKIs were drug-induced AKI [15]. However, cases from the hospital database were identified by using AKI ICD-10 codes as the main diagnosis or an associated diagnosis – leading to underestimation of the number of cases (relative to the identification process applied in the present study [12]).

Our results show that drug-induced AKI is a common and probably underestimated condition in both community and hospital settings. Given the multifactorial origin of AKI, it is important to identify avoidable factors in order to facilitate prevention and management. Drug-induced AKIs are often avoidable and so are potentially the easiest aetiologies to manage: Laville et al.'s prospective, multicentre study of the CKD-REIN cohort showed that 40% of drug-induced AKIs due to renin-angiotensin system drugs and 33% of drug-induced AKIs due to diuretics were avoidable or potentially avoidable [17]. By focusing on community-acquired AKI, Robert et al. found that 7.1% of drug-induced AKIs were preventable and 59.7% were potentially preventable [1]. Our results emphasize the significance of AKIs in both areas and suggest that the management of CA-AKIs and HA-AKIs should be personalized in order to accelerate the patient's recovery.

Our results highlight the lack of exhaustiveness of pharmacovigilance databases in identifying drug-induced AKI; indeed, only 6.1% of the drug-induced AKIs in the cohort were recorded in the FPVD. The FPVD notification rate differed significantly as a function of the origin, with 10.5% for CA-AKIs and only 3.0% for HA-AKIs. However, the pharmacovigilance database was designed to identify safety signals, rather than to be exhaustive. In contrast, the exhaustiveness for the detection of drug-induced AKI in the cohort constituted with chart review and PMSI queries was 75%. Previous comparisons of

hospital and pharmacovigilance databases have given similar results: more ADRs were identified by analyzing hospital databases than by spontaneous reporting [11]. In fact, we found that characteristic of the AKIs influenced their reporting. Drug-induced AKIs were more likely to be reported to the FPVD if they had been severe (52.8% of KDIGO grade 3 AKIs vs. 17.7% of KDIGO grade 1 or 2 AKIs) and if dialysis had been required. This is in line with literature data: in an observational descriptive study using the FPVD, Moulis et al., have shown that practitioners report more frequently severe ADRs than non-severe ADRs, especially after the first years of marketing [18].

The main drugs involved in AKIs in the present study were similar to those mentioned in the literature [2,15]. The drug involved in CA-AKIs were not exactly the same as those involved in reported HA-AKIs. Antibiotics were frequently involved in HA-AKIs and constituted the most frequently reported ATC class in the FVPD, which is in line with the literature data [5]. Antibiotics can induce AKI through several mechanisms [19]. Antineoplastic and antithrombotic drugs were frequently involved in CA-AKIs. This might have been due to the characteristics of the population in the community, such as a greater comorbidity burden and more frequent polypharmacy for chronic health conditions. Antineoplastic agents can produce chronic interstitial injury by inducing oxidative stress, apoptosis, necrosis, local and systemic inflammation, the release of inflammatory mediators, and autophagy [20]. A decline in renal function is common among patients treated with oral anticoagulants. In a retrospective study of a large administrative database in the USA, Yao et al., showed that 1 in 7 patients had experienced an episode of AKI at some time during a 2-year period [21]. In the present study, apixaban was the leading drug in the ATC oral anticoagulant class. It has been shown that apixaban can induce severe acute tubular necrosis [22]. The high observed prevalence of CA-AKI and HA-AKI and the differences in the drug classes involved in the CA-AKI and HA-AKI subgroups highlight the need to adjust and improve the management of these injuries as a function of the affected population.

Our study had several strengths. Firstly, we used the capture-recapture methodology, which is known to be effective in estimating the proportion of ADRs by bringing together several sources of incomplete information. This method allowed us to estimate the proportion of drug-induced AKIs as precisely as possible. The assessment of a specific cohort of patients with drug-induced AKI might be a valuable tool for increasing the detection rate. In the present study, the proportion of identified drug-induced AKI was 75% in our cohort but only 6.1% in the FPVD. The assessment of our cohort significantly increased the number of drug-induced AKIs detected, relative to spontaneous notifications. Secondly, we used the Naranjo ADR probability scale to identify cases of drug-induced AKI. This simple, validated questionnaire can be answered quickly [13]. A rapid method is needed because the incidence of adverse events can be estimated only from cases identified as definite or probable ADRs. Administrative databases are an important source of information and could be very useful for detecting drug-induced AKI. Analysis of a combination of the two data sources with the capture-recapture method enables one to calculating the proportion of drug-induced AKIs in particular populations, such as those with CA-AKI and HA-AKI. Since drug-induced AKIs account for a large (and possible underestimated) proportion of CA- and HA-AKIs and are mostly avoidable, our present findings might help to improve awareness and management of drug-induced AKIs, limit the occurrence of these events, and thus reduce kidney damage.

Our study had some limitations. Since we conducted a single-centre study in a university hospital in northern France, our findings might reflect the prescribing habits of our local general practitioners and the hospital's clinicians. However, on the basis of the literature data, we expect the clinical characteristics of patients with drug-induced AKI to be much the same in France as in other countries [12]. Also, the independence of our sources could not be statistically confirmed in a log-linear model because there were only two [11,23]. However, the independence could be judged qualitatively because

the cohort was constituted via information collected by our hospital's medical information department, which does not usually report ADRs to the regional pharmacovigilance centre [15]. Finally, our study period was short which led to a low number of AKIs detected by FPVD and to a lack of power.

Conclusion

Application of the capture-recapture method to two incomplete data sources can improve the ability to identify and quantify ADRs and, as we showed, drug-induced AKIs – particularly in a hospital setting, where under-reporting is a particular problem. The construction of specific ADR cohorts might enhance the reporting of ADRs (as observed for drug-induced AKIs) and thus improve drug safety monitoring. Linking the PMSI administrative database to specific cohorts (such as our cohort, with EMR analysis) might further increase the detection of ADRs (and not just drug-induced AKIs); studying such an approach would be a logical next step.

Bibliography

- [1] Robert L, Ficheur G, Gautier S, Servais A, Luyckx M, Soula J, et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury Induced By Drugs In Older Patients: A Multifactorial Event. *Clin Interv Aging* 2019;Volume 14:2105–13. <https://doi.org/10.2147/CIA.S217567>.
- [2] Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database: Drug-induced acute kidney injury. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1341–9. <https://doi.org/10.1111/bcp.13216>.
- [3] Khajavi Rad A, Mohebbati R, Hosseini S. Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants. *Iran J Kidney Dis* 2017;11:169–79.
- [4] Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2015;31:675–84. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.005>.
- [5] Liu C, Yan S, Wang Y, Wang J, Fu X, Song H, et al. Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Kidney Dis* 2020:1–13. <https://doi.org/10.1159/000510455>.
- [6] Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007;72:208–12. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002297>.
- [7] 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* 2017;69:647–57. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.034>.
- [8] Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002;288:1588. <https://doi.org/10.1001/jama.288.13.1588>.
- [9] Osmont M-N, Degremont A, Jantzen H, Audouard-Marzin Y, Lalanne S, Carlhant-Kowalski D, et al. Hospital databases for the identification of adverse drug reactions: A 2-year multicentre study in 9 French general hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:471–82. <https://doi.org/10.1111/bcp.14405>.
- [10] Chun DS, Lund JL, Stürmer T. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 's special issue on validation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28:123–5. <https://doi.org/10.1002/pds.4694>.
- [11] Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Using a capture–recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:225–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02633.x>.
- [12] Rey A, Gras-Champel V, Balcaen T, Choukroun G, Masmoudi K, Liabeuf S. Use of a hospital administrative database to identify and characterize community-acquired, hospital-acquired and drug-induced acute kidney injury. *J Nephrol* 2021. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01174-z>.
- [13] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
- [14] R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: n.d.

- [15] Rolland A-L, Garnier A-S, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Study from the French Medical Administrative and the French National Pharmacovigilance Databases Using Capture-Recapture Method. *J Clin Med* 2021;10:168. <https://doi.org/10.3390/jcm10020168>.
- [16] Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab* 2018;19:559–67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>.
- [17] Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Therapies* 2005;60:39–45. <https://doi.org/10.2515/therapie:2005005>.
- [18] Moulis G, Sommet A, Durrieu G, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, et al. Trends of reporting of 'serious' vs. 'non-serious' adverse drug reactions over time: a study in the French Pharmacovigilance Database: Short report. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:201–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04185.x>.
- [19] Ghane ShahrbaF F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Ren Inj Prev* 2015;4:57–60. <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>.
- [20] Holditch SJ, Brown CN, Lombardi AM, Nguyen KN, Edelstein CL. Recent Advances in Models, Mechanisms, Biomarkers, and Interventions in Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci* 2019;20:3011–36. <https://doi.org/10.3390/ijms20123011>.
- [21] Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1087>.
- [22] Brodsky SV, Mhaskar NS, Thiruveedi S, Dhingra R, Reuben SC, Calomeni E, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36:387–92. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.4.387>.
- [23] Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. [The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002;50:219–32.

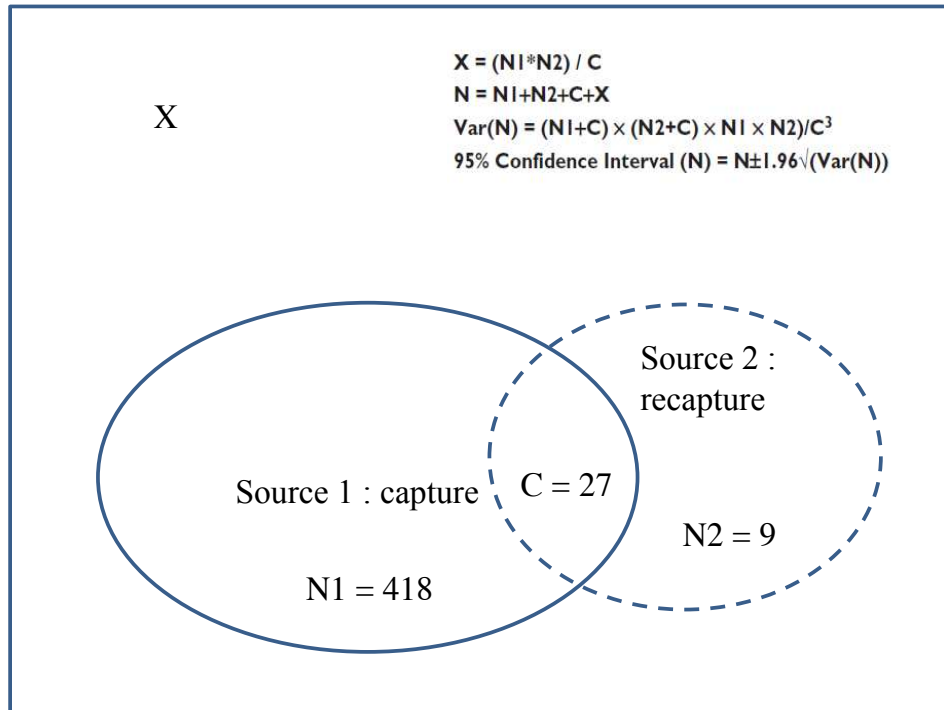


Figure 1: Distribution of cases in the two data sources, and the statistics of the capture-recapture method [11]

C: the number of cases shared by the two sources; N: the total number of cases; $N1 + C$: the number of AKIs reported by the first information source (i.e., the "capture"); $N2 + C$: the number of AKIs reported by the second information source (i.e. "recapture"); Source 1: capture (the cohort of patients with drug-induced AKI); Source 2: recapture (the FPVD); $Var(N)$: variance of N; X: the number of unidentified cases.

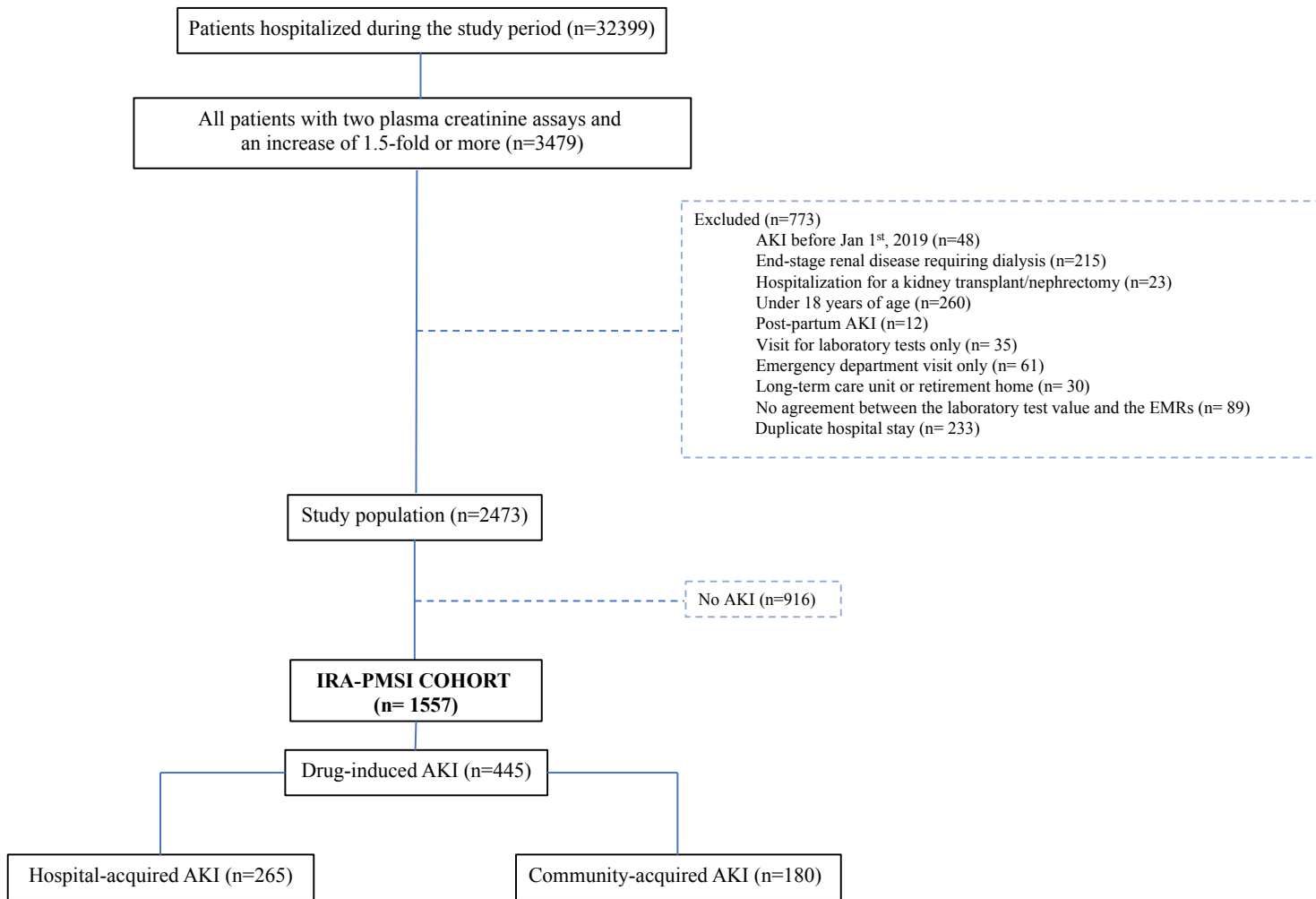


Figure 2.A: Flow chart for the "IRA-PMSI" cohort, with the selection of drug-induced AKIs only [12].

AKI, acute kidney injury; EMR, electronic medical record; PMSI, *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (the French national hospital discharge database).

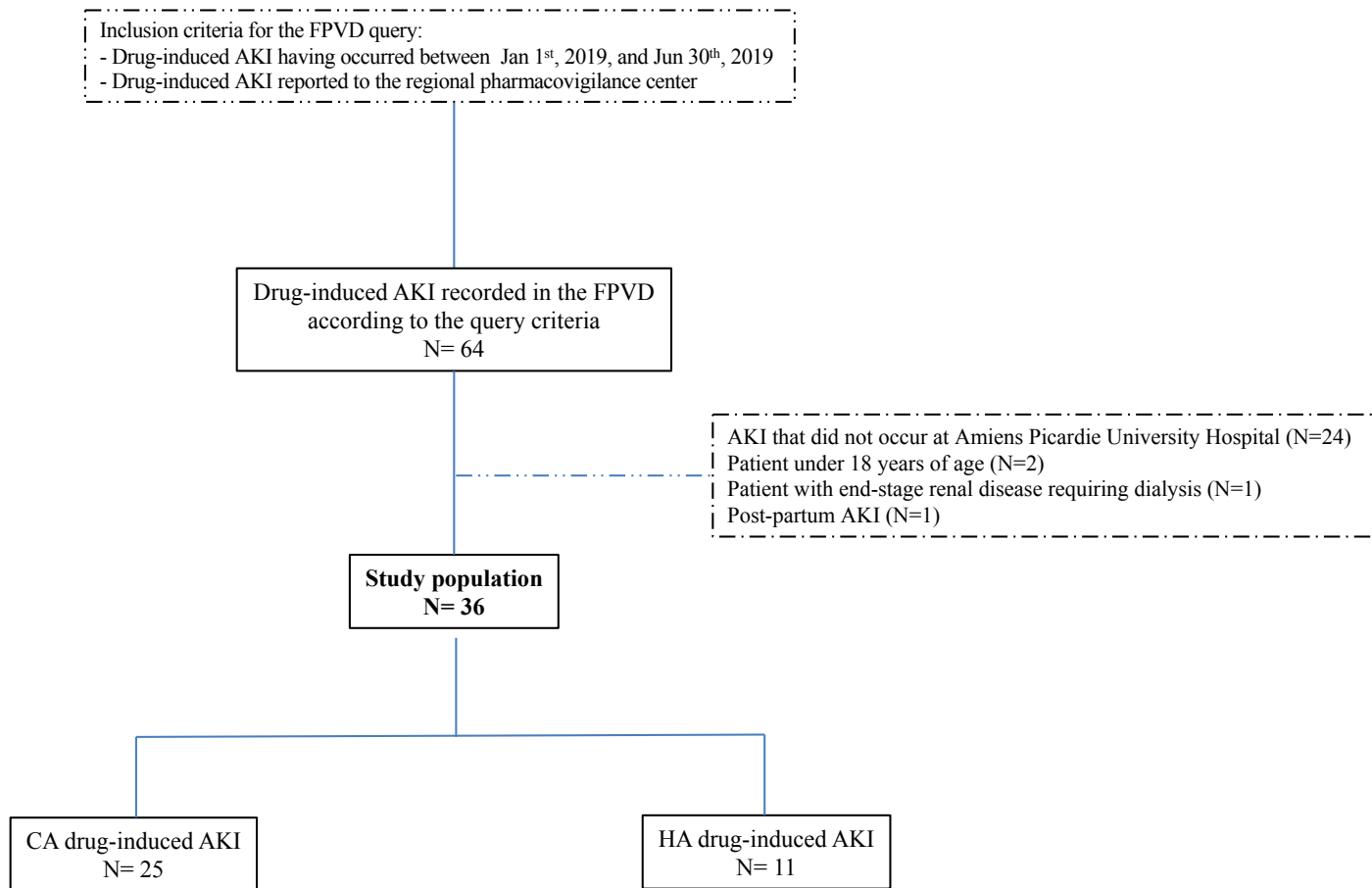


Figure 2.B: Flow chart for the FPVD query

AKI, acute kidney injury; CA, community-acquired; HA, hospital-acquired; FPVD: French national pharmacovigilance database

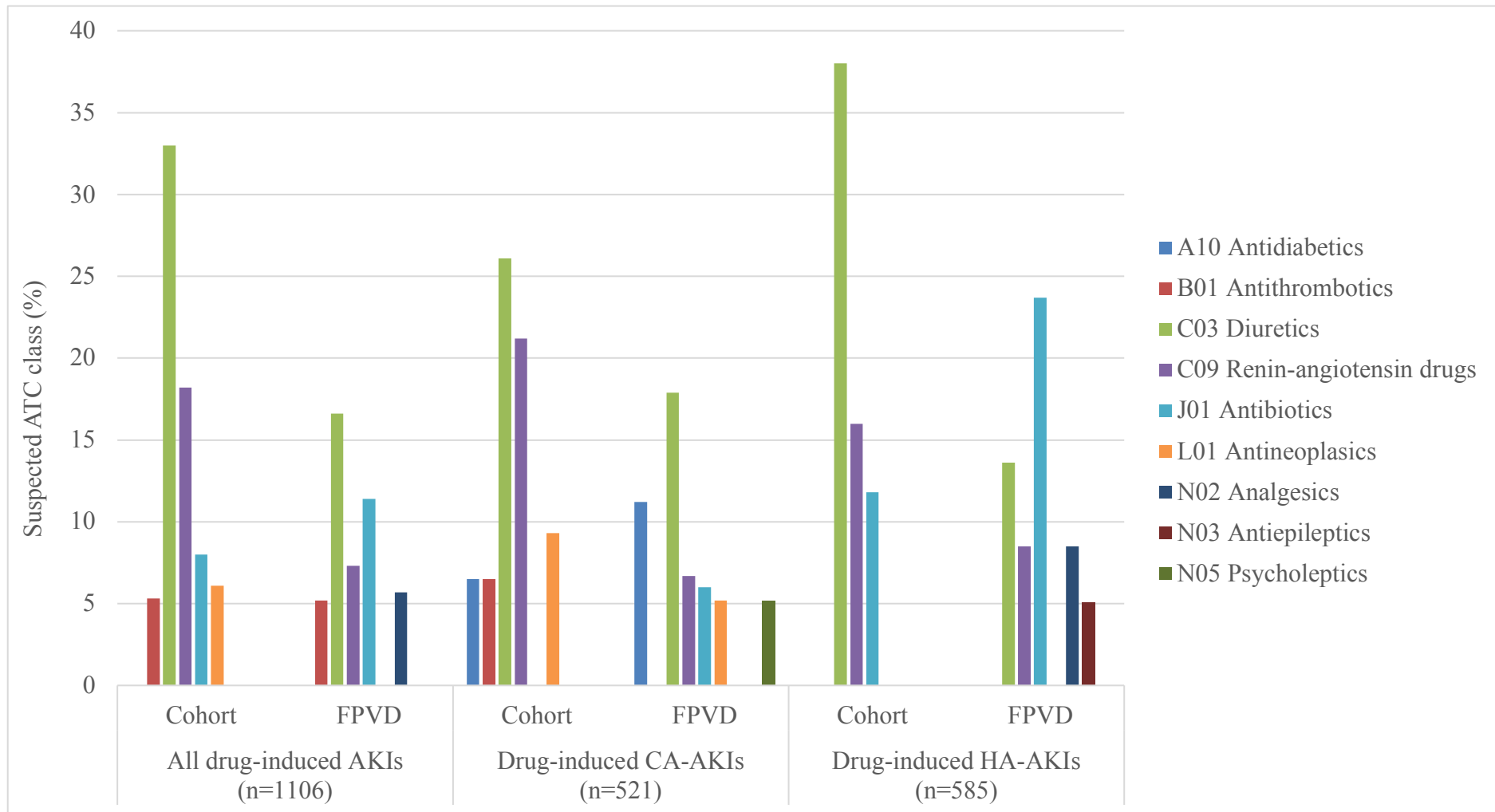


Figure 3: Drug-induced AKIs, according to the ATC classification level 2 drugs involved in more than 5% of cases

AKI, acute kidney injury; CA, community-acquired; FPVD, French national pharmacovigilance database; HA, hospital-acquired

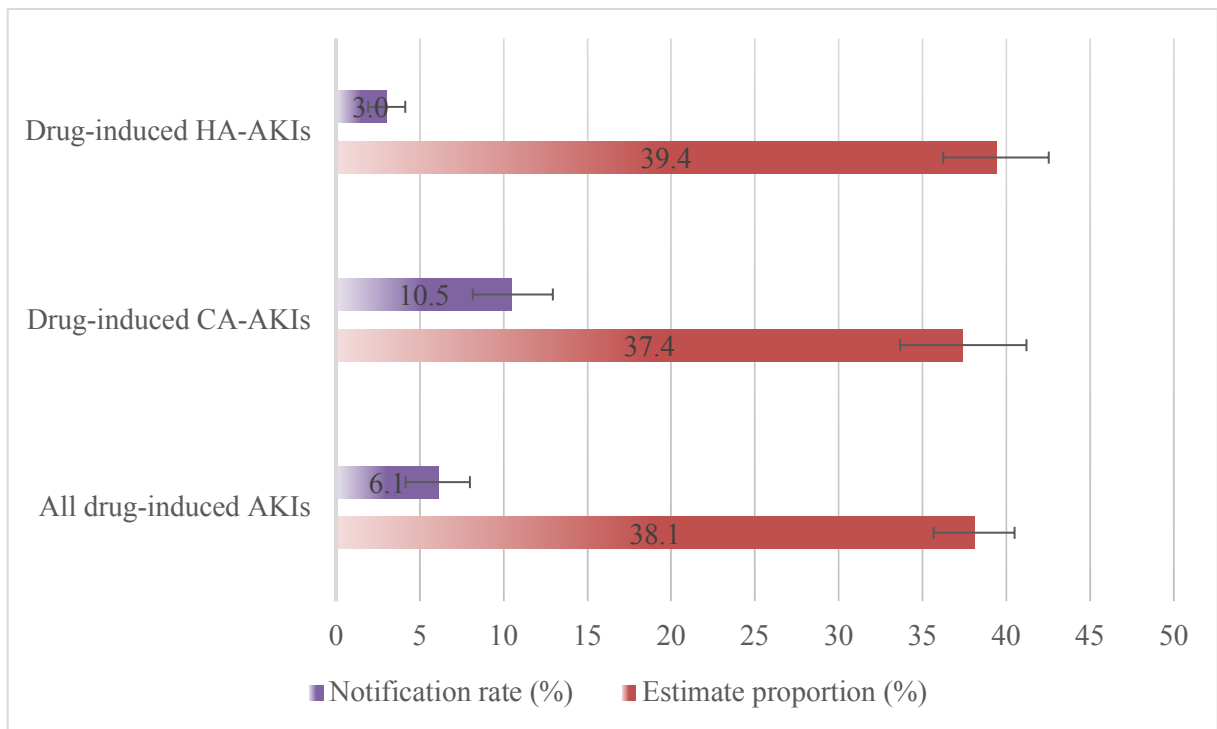


Figure 4: The FPVD notification rates and estimated proportions for all drug-induced AKIs, as a function of the place of acquisition.

AKI, acute kidney injury; CA, community-acquired; FPVD, French national pharmacovigilance database; HA, hospital acquired

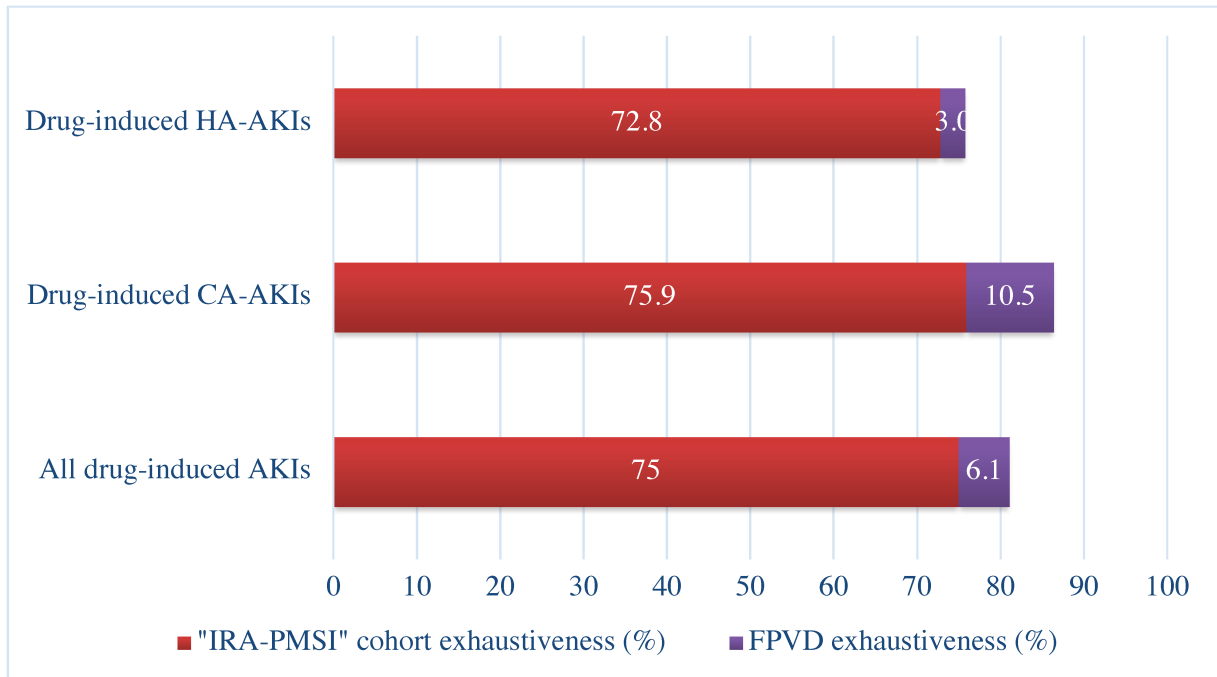


Figure 5: Exhaustiveness of the “IRA-PMSI” cohort and the FPVD query for identifying all drug-induced AKIs, as a function of where the place of acquisition.

AKI, acute kidney injury; CA-AKI: community-acquired acute kidney injury; HA-AKI: hospital-acquired acute kidney injury; FPVD: French national pharmacovigilance database

Table 1.A: Characteristics of the patients with drug-induced AKI, by data source

	All drug-induced AKIs n= 454	Drug-induced AKIs reported in FPVD* n=36	AKIs in the recorded "IRA-PMSI" cohort n= 418	<i>P</i> value
Demographic variables				
Age, y, mean (SD)	72.2 (14.6)	70.3 (14.7)	72.3 (14.6)	0.43 ^a
Women, <i>n</i> (%)	230 (50.5)	20 (55.6)	210 (50.1)	0.53 ^b
BMI, kg/m ² , mean (SD)	28.8 (6.9)	28.0 (6.6)	28.8 (6.9)	0.48 ^a
Obese (BMI ≥30 kg/m ²), <i>n</i> (%)	177 (38.9)	9 (25.0)	168 (40.1)	0.07 ^b
Comorbidities [‡]				
CKD, <i>n</i> (%)	183 (40.2)	13 (36.1)	170 (40.6)	0.60 ^b
Hypertension, <i>n</i> (%)	345 (75.8)	25 (69.4)	320 (76.4)	0.35 ^b
Diabetes, <i>n</i> (%)	179 (39.3)	15 (41.7)	164 (39.1)	0.77 ^b
Dyslipidaemia	196 (43.1)	14 (38.9)	182 (43.4)	0.60 ^b
History of CVD, <i>n</i> (%)	253 (55.1)	11 (30.6)	242 (57.8)	0.002^b
Cancer, <i>n</i> (%)	141 (31.0)	8 (22.2)	133 (31.8)	0.24 ^b
History of AKI, <i>n</i> (%)	93 (20.4)	4 (11.1)	89 (21.2)	0.15 ^b
History of ADRs, <i>n</i> (%)	157 (34.5)	10 (27.8)	147 (35.1)	0.47 ^c

AKI, acute kidney injury; ADR, adverse drug reaction; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; FPVD: French national pharmacovigilance database

^a: Student's *t* test; ^b: Pearson's chi-squared test; ^c: Fisher's exact test for patients with drug-induced AKI reported in the FPVD vs. patients with drug-induced AKI not reported in the FPVD.

The "history of ADRs" item included ADRs that occurred before the index AKI and were mentioned in the patient's EMRs.

*27 cases were common to the two sources.

[‡] according to the patients' EMRs.

Statistically significant differences are shown in bold type.

Table 1.B: Characteristics of the episodes of drug-induced AKI, by data source

	All drug-induced AKIs n= 454	Drug-induced AKIs reported in FPVD*	AKIs in the recorded only "IRA-PMSI" cohort n= 418	<i>P</i> value
About the AKI episode[£]				
Hospital acquired	268 (58.9)	11 (30.6)	257 (61.3)	<0.001^a
Number of drugs involved, mean (SD)	2.4 (2.1)	5.6 (3.8)	2.2 (1.6)	<0.001^b
Number of drugs involved, n (%)				<0.001^c
1 drug	186 (41.1)	4 (11.1)	182 (43.7)	
2 drugs	119 (26.2)	5 (13.9)	114 (27.2)	
More than 2 drugs	149 (32.7)	27 (75.0)	122 (29.1)	
KDIGO grade				<0.001^a
1 (n,%)	262 (57.8)	9 (25.0)	253 (60.6)	
2 (n,%)	99 (21.8)	8 (22.2)	91 (21.7)	
3 (n,%)	93 (20.4)	19 (52.8)	74 (17.7)	
Medical unit				<0.001^a
Nephrology, n(%)	68 (14.9)	13 (36.1)	55 (13.1)	
ICU, n(%)	63 (13.8)	12 (33.3)	51 (12.2)	
Other, n(%)	323 (71.3)	11 (30.6)	312 (74.7)	
Length of hospital stay, med (IQR)	11 (6.0-20.0)	11 (5.0-15.3)	11 (6.0-20.0)	0.87 ^b
Length of hospital stay, n (%)				0.55 ^c
Short (<7 days)	127 (27.9)	13 (36.1)	114 (27.2)	
Medium (7-29 days]	269 (59.4)	19 (52.8)	250 (59.9)	
Long (>29 days)	58 (12.7)	4 (11.1)	54 (12.9)	
Use of dialysis, n(%)	39 (8.6)	10 (27.8)	29 (6.9)	<0.001^a
Outcome				<0.001^c
Favourable, n (%)	316 (69.7)	24 (66.7)	292 (69.9)	
Onset or progression of CKD, n (%)	97 (21.3)	8 (22.2)	89 (21.2)	
Death, n (%)	36 (7.9)	2 (5.6)	34 (8.1)	
Unknown, n (%)	5 (1.1)	2 (5.6)	3 (0.7)	

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; FPVD: French national pharmacovigilance database; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ICU, intensive care unit; IQR: interquartile range; SD standard deviation.

^a: chi-squared test; test; ^b: Student's t-test; ^c: Fisher's exact test for patients with drug-induced AKI reported in the FPVD vs. patients with drug-induced AKI not reported in the FPVD.

£ according to the patients' EMRs

*27 cases were common to the two sources

Statistically significant differences are shown in bold type.

Table 2: Characteristics of the episodes of hospital-acquired drug-induced AKI, by data source

	All drug-induced AKIs n= 268	Drug-induced AKIs reported in the FPVD* n=11	Drug-induced AKIs recorded only in the "IRA-PMSI" cohort n= 257	P value
About the AKI episode [£]				
Number of drugs involved, mean (SD)	2.2 (1.9)	5.6 (4.0)	2.1 (1.7)	0.01^a
Number of drugs involved, n (%)				0.01^b
1 drug	126 (47.0)	2 (18.2)	124 (48.2)	
2 drugs	77 (28.7)	2 (18.2)	75 (29.2)	
More than 2 drugs	65 (24.3)	7 (63.6)	58 (22.6)	
KDIGO grade				0.03^b
1 (n,%)	184 (68.6)	4 (36.4)	180 (70.0)	
2 (n,%)	49 (18.3)	3 (27.3)	46 (17.9)	
3 (n,%)	35 (13.1)	4 (36.4)	31 (12.1)	
Medical unit				<0.001^b
Nephrology, n(%)	16 (6.0)	3 (27.3)	13 (5.1)	
ICU, n(%)	32 (11.9)	5 (45.5)	27 (10.5)	
Other, n(%)	220 (82.1)	3 (27.3)	217 (84.4)	
Length of hospital stay, med (IQR)	14.5 (8.0-26.0)	15.0 (11.5-22.5)	14.0 (8.0-26.0)	0.69 ^a
Length of hospital stay, n (%)				0.67 ^b
Short (<7 days)	45 (16.8)	1 (9.1)	44 (17.1)	
Medium (7-29 days]	173 (64.6)	9 (81.8)	164 (63.8)	
Long (>29 days)	50 (18.7)	1 (9.1)	49 (19.1)	
Use of dialysis, n(%)	13 (4.9)	2 (18.2)	11 (4.3)	0.09 ^b
Outcome				0.60 ^b
Favourable, n (%)	184 (68.7)	7 (63.6)	177 (68.9)	
Onset or progression of CKD, n (%)	54 (20.1)	2 (18.2)	52 (20.2)	
Death, n (%)	27 (10.1)	2 (18.2)	25 (9.7)	
Unknown, n (%)	3 (1.1)	0 (0)	3 (1.2)	

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; FPVD: French national pharmacovigilance database; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ICU, intensive care unit; IQR: interquartile range; SD standard deviation.

^a: Student's t-test, chi-squared test; ^b: Fisher's exact test for patients with drug-induced AKI reported in the FPVD vs. patients with drug-induced AKI not reported in the FPVD

*8 cases were common to the two sources

£ according to the patients' EMRs

Statistically significant differences are shown in bold type.

Table 3: Characteristics of the episodes of community-acquired drug-induced AKI, by data source.

	All drug-induced AKIs n= 186	Drug-induced AKIs reported in the FPVD* n=25	Drug-induced AKIs recorded only in the "IRA-PMSI" cohort n= 161	P value
About the AKI episode [£]				
Number of drugs involved, mean (SD)	2.8 (2.2)	5.5 (3.8)	2.3 (1.4)	<0.001^a
Number of drugs involved, n (%)				<0.001^b
1 drug	61 (32.6)	2 (8.0)	59 (36.4)	
2 drugs	66 (22.5)	3 (12.0)	63 (24.1)	
More than 2 drugs	59 (44.9)	20 (80.0)	39 (39.5)	
KDIGO grade				0.003^b
1 (n,%)	78 (42.2)	5 (20.0)	73 (45.7)	
2 (n,%)	50 (26.7)	6 (20.0)	45 (27.8)	
3 (n,%)	58 (31.0)	15 (60.0)	43 (26.5)	
Medical unit				0.03^c
Nephrology, n(%)	52 (27.8)	10 (40.0)	42 (25.9)	
ICU, n(%)	31 (16.6)	7 (28.0)	24 (14.8)	
Other, n(%)	103 (55.6)	8 (32.0)	96 (59.3)	
Length of hospital stay, med [IQR]	8.0 [4.0-13.0]	7.0 [5.0-13]	8.0 [4.0-12.8]	0.36 ^a
Length of hospital stay, n (%)				0.09 ^b
Short (<7 days)	82 (43.9)	12 (48.0)	70 (43.2)	
Medium (7–29 days]	96 (51.9)	10 (40.0)	86 (53.7)	
Long (>29 days)	8 (4.3)	3 (12.0)	5 (3.1)	
Use of dialysis, n(%)	26 (13.9)	8 (32.0)	18 (11.1)	0.005^c
Outcome				0.03^b
Favourable, n (%)	132 (71.1)	17 (68.0)	115 (71.6)	
Onset or progression of CKD, n (%)	43 (23.0)	6 (24.0)	37 (22.8)	
Death, n (%)	9 (4.8)	0 (0)	9 (5.6)	
Unknown, n (%)	2 (1.1)	2 (8.0)	0 (0)	

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; FPVD: French national pharmacovigilance database; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ICU, intensive care unit; IQR: interquartile range; SD standard deviation.

^a: Student's t test; chi-squared test; ^b: Fisher's exact test; ^c: chi-squared test for patients with drug-induced AKI reported in the FPVD vs. patients with drug-induced AKI not reported in the FPVD

*19 cases were found in both data sources

£ according to the patients' EMRs

Statistically significant differences are shown in bold type.

Table 4: Estimation of the number of drug-induced AKIs using the capture-recapture method, as a function of the place of acquisition

	Number of observed drug-induced AKIs			Estimate of the total number of drug-induced AKIs		
	Cohort	FPVD	Matches	X	N	95%CI
<i>Non-stratified analysis</i>						
All drug-induced AKIs	445	36	27	139	593	[485 - 702]
<i>Analysis by place acquisition</i>						
Community-acquired	180	25	19	51	237	[188 - 286]
Hospital-acquired	265	11	8	96	364	[235 - 494]

AC, community-acquired; HA, hospital-acquired; FPVD: French national pharmacovigilance database; CI: confidence interval; AKI: acute kidney injury; N, total number of drug-induced AKIs; X, number of non-identified drug-induced AKIs

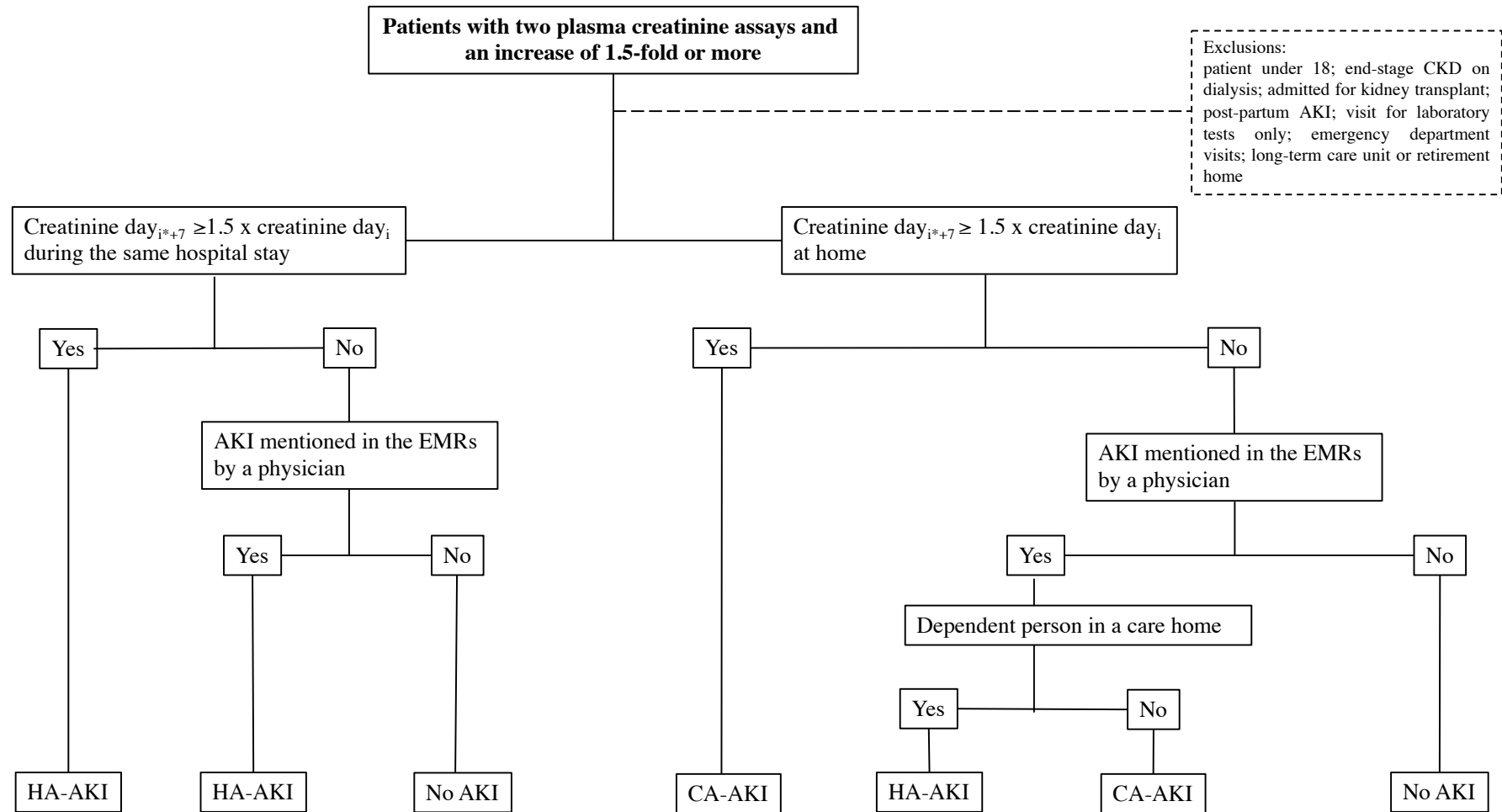
Supplementary Methods

The *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI) is the French national hospital discharge summary database. It includes the hospital identifier, hospital stay start and end dates, and the diagnostic codes (a primary diagnosis, a related diagnosis, and up to 30 associated diagnoses, coded according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10)) [1]. At Amiens Picardie University Hospital (Amiens, France), we conducted a single-centre retrospective study (“IRA-PMSI”) from January 1st, 2019, to June 30th, 2019, in order to build a cohort of hospitalized patients suffering from AKIs. The main inclusion criteria were age over 18 and at least two available plasma creatinine measurements with a 1.5-fold increase or more during the hospital stay. This data extraction was possible thanks to a collaboration with the medical information department. The exclusion criteria included a diagnosis of end-stage renal disease requiring dialysis, kidney transplantation during the study period, postpartum AKI, hospitalization in an emergency department or a long-term care unit only, and a hospital visit for laboratory tests only. A single AKI per hospital stay was studied. If a patient had several AKIs in a single hospital stay, only the first AKI was selected for analysis. If a patient had several hospital stays with several episodes of AKI, we considered each episode of AKI independently. Cases of AKIs were defined as follows: we first looked manually for a physician-diagnosed AKI in the patient’s EMRs and then for a plasma creatinine level elevated to over 1.5 times baseline, according to the KDIGO creatinine criteria (**Supplementary Figure 1**). The diagnosis of an AKI was confirmed if one or the other suggested an AKI event.

Lastly, the investigating pharmacologists distinguished between CA-AKI and HA-AKI, according to the availability of a baseline creatinine measurement, the physician’s diagnosis in the EMRs, and whether or not AKI was the condition leading to admission (for more details, see **Supplementary Figure 1**) [2]. This approach ensured that we would not miss an AKI episode when a baseline creatinine value was missing (after measurement in a clinical laboratory outside hospital, for example), and is known to be highly specific for AKI.

Bibliography

- [1] Boudemaghe T., Belhadj I. Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI). *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(2):392-392d.
- [2] Rey A., Gras-Champel V., Balcaen T., et al. Use of a hospital administrative database to identify and characterize community-acquired, hospital-acquired and drug-induced acute kidney injury. *J Nephrol*. Published online October 7, 2021.



*i: baseline creatinine measurement

Supplementary Figure 1: Algorithm for identifying cases of CA-AKI or HA-AKI

CKD: chronic kidney disease; AKI: acute kidney injury; CA-AKI: community-acquired acute kidney injury; HA-AKI: hospital-acquired acute kidney injury; EMR: electronic medical record

Supplementary Materials

Supplementary Table 1: MedDRA terms included in the standardized MedDRA query for “acute renal failure”

MedDRA terms	
Acute kidney injury	Hypercreatininaemia
Acute phosphate nephropathy	Hyponatriuria
Albuminuria	Intradialytic parenteral nutrition
Anuria	Kidney injury molecule-1
Azotaemia	Neonatal anuria
Blood creatinine abnormal	Nephritis
Blood creatinine increased	Nephropathy toxic
Blood urea abnormal	Oedema due to renal disease
Blood urea increased	Oliguria
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	Peritoneal dialysis
Continuous haemodiafiltration	Prerenal failure
Creatinine renal clearance abnormal	Protein urine present
Creatinine renal clearance decreased	Proteinuria
Creatinine urine abnormal	Renal failure
Creatinine urine decreased	Renal failure neonatal
Crystal nephropathy	Renal function test abnormal
Dialysis	Renal impairment
Foetal renal impairment (PT narrow)	Renal impairment neonatal
Fractional excretion of sodium	Renal transplant
Glomerular filtration rate abnormal	Renal tubular disorder
Glomerular filtration rate decreased	Renal tubular dysfunction
Haemodialysis	Renal tubular injury
Haemofiltration	Renal tubular necrosis
Tubulointerstitial nephritis	Urea renal clearance decreased
Urine output decreased	

Supplementary Table 2: Drug-induced acute kidney injuries, according to the ATC classification level 2 drugs involved in more than 5% of cases, and the 3 most frequent drugs for each class.

ATC classes	Drugs	All suspected drugs n=1106	Drugs suspected in the cohort n=913	Drugs suspected in the FPVD n=193	Proportion of AKIs recorded in the FPVD *
C03	Diuretics	333 (30.1)	301 (33.0)	32 (16.6)	9.6
C03CA01	Furosemide	222 (20.1)	211 (23.1)	11 (5.7)	5.0
C03DA01	Spirolactone	61 (5.5)	52 (5.7)	9 (4.7)	14.8
C03AA03	Hydrochlorothiazide	32 (2.9)	25 (2.7)	7 (3.6)	21.9
C09	Renin-angiotensin system drugs	180 (16.3)	166 (18.2)	14 (7.3)	7.8
C09AA05	Ramipril	52 (4.7)	49 (5.4)	3 (1.6)	5.8
C09AA04	Perindopril	32 (2.9)	28 (3.1)	4 (2.1)	12.5
C09CA06	Candesartan	29 (2.6)	26 (2.9)	3 (1.6)	10.3
J01	Antibiotics	95 (8.6)	73 (8.0)	22 (11.4)	23.2
J01EE01	Sulfamethoxazole-trimethoprim	15 (1.4)	12 (1.3)	3 (1.6)	20.0
J01CR02	Amoxicillin-clavulanic acid	9 (0.8)	8 (0.9)	1 (0.5)	-
J01GB03	Gentamicin	7 (0.6)	7 (0.8)	0 (0)	-
L01	Antineoplastics	63 (5.7)	56 (6.1)	7 (3.6)	11.1
L01XA01	Cisplatin	10 (0.9)	10 (1.1)	0 (0)	-
L01XA02	Carboplatin	7 (0.6)	7 (0.8)	0 (0)	-
L01BA01	Methotrexate	7 (0.6)	6 (0.7)	1 (0.5)	-
B01	Antithrombotics	58 (5.2)	48 (5.3)	10 (5.2)	17.2
B01AF02	Apixaban	11 (1.2)	12 (1.2)	2 (1.0)	15.4
B01AC06	Acetylsalicylic acid	9 (0.8)	8 (0.9)	2 (1.0)	-
B01AA12	Fluindione	10 (0.8)	6 (0.7)	3 (1.6)	33.3

AKI, acute kidney injury; FPVD, French national pharmacovigilance database

* The proportion of recorded AKIs is given for drugs involved in more than 10 cases of drug-induced AKI

Supplementary Table 3: Characteristics of patients with drug-induced HA-AKI, by data source

	All drug-induced AKIs n= 268	Drug-induced AKIs reported in the FPVD* n=11	Drug-induced AKIs recorded only in the "IRA-PMSI" cohort n= 257	P value
Demographic variables				
Age, y, mean (SD)	74.6 (14.0)	71.5 (18.0)	74.8 (13.9)	0.57 ^a
Women, n (%)	138 (51.5)	5 (45.5)	133 (51.8)	0.68 ^b
BMI, kg/m ² , mean (SD)	28.8 (6.8)	31.4 (8.7)	28.7 (6.8)	0.32 ^a
Obese (BMI ≥30 kg/m ²), n (%)	110 (41.0)	5 (45.5)	105 (40.9)	0.76 ^b
Comorbidities[‡]				
CKD, n (%)	98 (36.6)	3 (27.3)	95 (37.0)	0.75 ^c
Hypertension, n (%)	203 (75.7)	7 (63.6)	196 (76.3)	0.34 ^b
Diabetes, n (%)	99 (36.9)	4 (36.4)	95 (37.0)	1 ^c
Dyslipidaemia	125 (46.6)	5 (45.5)	120 (46.7)	0.94 ^b
History of CVD, n (%)	168 (62.7)	4 (36.4)	164 (63.8)	0.11 ^c
Cancer, n(%)	70 (26.1)	2 (18.2)	68 (26.5)	0.73 ^c
History of kidney transplant, n(%)	8 (3.0)	2 (18.2)	6 (2.3)	0.04^c
History of AKI, n(%)	51 (19.0)	1 (9.1)	50 (19.5)	0.70 ^c
History of ADRs, n(%)	87 (32.5)	4 (36.4)	83 (32.3)	0.75 ^c

AKI, acute kidney injury; ADR, adverse drug reaction; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; FPVD: French national pharmacovigilance database

^a: Student's t test; ^b: Pearson's chi-squared test; ^c: Fisher's exact test for patients with drug-induced AKI reported in the FPVD vs. patients with drug-induced AKI not reported in the FPVD.

The "history of ADRs" item included ADRs that occurred before the index AKI and were mentioned in the patient's EMRs.

[‡] according to the patients' EMRs.

Statistically significant differences are shown in bold type.

*8 cases were common to the two sources

Supplementary Table 4: Characteristics of patients with drug-induced CA-AKIs, by data source.

	All AKIs n= 186	drug-induced Drug-induced reported in FPVD* n=25	AKIs in the recorded "IRA-PMSI" cohort n= 161	<i>P</i> value
Demographic variables				
Age, y, mean (SD)	68.6 (14.7)	69.8 (13.3)	68.4 (15.0)	0.64 ^a
Women, <i>n</i> (%)	92 (49.2)	15 (60.0)	77 (47.5)	0.25 ^b
BMI, kg/m², mean (SD)	28.7 (7.0)	26.5 (4.9)	29.1 (7.2)	0.03^a
Obese (BMI ≥30 kg/m²), <i>n</i> (%)	67 (35.8)	4 (16.0)	63 (38.9)	0.03^c
Comorbidities[£]				
CKD, <i>n</i> (%)	85 (45.5)	10 (40.0)	75 (46.3)	0.67 ^b
Hypertension, <i>n</i> (%)	142 (75.9)	18 (72.0)	124 (76.5)	0.62 ^b
Diabetes, <i>n</i> (%)	80 (42.8)	11 (44.0)	69 (42.6)	0.89 ^b
Dyslipidaemia	71 (38.0)	9 (36.0)	62 (38.3)	0.83 ^b
History of CVD, <i>n</i> (%)	85 (45.5)	7 (28.0)	78 (48.1)	0.06 ^b
Cancer, <i>n</i> (%)	71 (38.0)	6 (24.0)	65 (40.1)	0.12 ^b
History of AKI, <i>n</i> (%)	42 (22.5)	3 (12.0)	39 (24.1)	0.21 ^c
History of ADRs, <i>n</i> (%)	70 (37.4)	6 (24.0)	64 (39.5)	0.14 ^b

AKI, acute kidney injury; ADR, adverse drug reaction; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; FPVD: French national pharmacovigilance database

^a: Student's t test; ^b: Pearson's chi-squared test; ^c: Fisher's exact test for patients with drug-induced AKI reported in the FPVD vs. patients with drug-induced AKI not reported in the FPVD.

The "history of ADRs" item included ADRs that occurred before the index AKI and were mentioned in the patient's EMRs.

*19 cases were common to the two sources.

£ according to the patients' EMRs.

Statistically significant differences are shown in bold type.

Supplementary Table 5: Drug-induced HA-acquired AKIs, according to the ATC classification level 2 drugs involved in more than 5% of cases, and the 3 most frequently involved drugs in each class.

ATC classes	Drugs	All suspected drugs n=585	Drugs suspected in the cohort n=526	Drugs suspected in the FPVD n=59	Proportion of AKIs recorded in the FPVD (%)*
C03	Diuretics	208 (35.6)	200 (38.0)	8 (13.6)	3.8
C03CA01	Furosemide	155 (26.5)	151 (28.7)	4 (5.1)	2.6
C03DA01	Spirolactone	33 (5.6)	30 (5.7)	3 (5.1)	9.1
C03AA03	Hydrochlorothiazide	14 (2.4)	13 (2.5)	1 (1.7)	7.1
C09	Renin-angiotensin system drugs	89 (15.2)	84 (16.0)	5 (8.5)	5.6
C09AA05	Ramipril	31 (5.3)	30 (5.7)	1 (1.7)	3.2
C09AA04	Perindopril	17 (2.9)	16 (3.0)	1 (1.7)	5.9
C09CA06	Candesartan	12 (2.1)	11 (2.1)	1 (1.7)	8.3
J01	Antibiotics	76 (13.0)	62 (11.8)	14 (23.7)	18.4
J01EE01	Sulfamethoxazole-trimethoprim	10 (1.7)	8 (1.5)	2 (3.4)	20.0
J01CR02	Amoxicillin-clavulanic acid	7 (1.2)	6 (1.1)	1 (1.7)	-
J01GB03	Gentamicin	6 (1.0)	6 (1.1)	0 (0)	-

*The proportion of recorded AKIs is given for drugs involved in more than 10 cases of drug-induced AKI

Supplementary Table 6: Drug-induced CA-AKIs, according to the ATC classification level 2 drugs involved in more than 5% of cases, and the 3 most frequently involved drugs in each class.

ATC classes	Drugs	All drugs suspected n=521	Drugs suspected in the Cohort n=387	Drugs suspected in the FPVD n=134	Proportion of AKIs recorded in the FPVD (%)*
C03	Diuretics	125 (24.0)	101 (26.1)	24 (17.9)	19.2
C03CA01	Furosemide	67 (12.9)	60 (15.1)	7 (5.2)	10.4
C03DA01	Spiroinolactone	28 (5.4)	22 (5.7)	6 (4.5)	21.4
C03AA03	Hydrochlorothiazide	18 (3.5)	12 (3.1)	6 (4.5)	33.3
C09	Renin-angiotensin system drugs	91 (17.5)	82 (21.2)	9 (6.7)	9.9
C09AA05	Ramipril	21 (4.0)	19 (4.9)	2 (1.5)	9.5
C09CA06	Candesartan	17 (3.3)	15 (3.9)	2 (1.5)	11.7
C09AA04	Perindopril	15 (2.9)	12 (3.1)	3 (2.2)	20.0
L01	Antineoplastics	43 (8.3)	36 (9.3)	7 (5.2)	16.3
L01XA01	Cisplatin	7 (1.3)	7 (1.8)	0 (0)	-
L01XA02	Carboplatin	6 (1.2)	6 (1.6)	0 (0)	-
L01BA01	Capecitabin	3 (0.6)	3 (0.8)	0 (0)	-
A10	Antidiabetics	40 (7.7)	25 (6.5)	15 (11.2)	37.5
A10BA02	Metformin	28 (5.4)	21 (5.4)	7 (5.2)	25.0
A10BH01	Sitagliptin	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.7)	-
A10B09	Gliclazide	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.7)	-
B01	Antithrombotics	30 (5.8)	25 (6.5)	5 (3.7)	16.7
B01AF02	Apixaban	7 (1.3)	6 (1.6)	1 (0.7)	-
B01AC06	Acetylsalicylic acid	5 (1.0)	3 (0.8)	2 (1.5)	-
B01AC04	Clopidogrel	4 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.7)	-

* The proportion of recorded AKIs is given for drugs involved in more than 10 cases of drug-induced AKI

Chapitre 6 : Discussion générale

I. Apport des Big Data dans l'identification des maladies et des EIM : résumé des travaux de thèse

I.1 Résultats des travaux de thèse

L'essor des Big Data en santé et leur exploitation à travers des bases de données médico-administratives et de pharmacovigilance offrent des perspectives de recherche pour comprendre en profondeur les caractéristiques des EIM et des maladies. En utilisant ces deux types de bases de données, nous avons cherché à exploiter la réutilisation de ces BigData pour améliorer les connaissances sur l'IRA et l'IRA avec une part médicamenteuse.

Dans le **chapitre 2**, grâce à une étude cas-non-cas nous avons pu détecter un « signal » de pharmacovigilance entre l'IRA et deux THU : le fébuxostat et l'allopurinol. Ce signal a été confirmé par plusieurs analyses de sensibilité, notamment lorsque les THU étaient les seuls médicaments suspectés ou lorsque les déclarations d'IRA impliquant des médicaments néphrotoxiques connus étaient exclues. Jusqu'à cette étude cas/non-cas, le risque d'IRA associé au fébuxostat et à l'allopurinol était clairement sous-estimé, en particulier dans une population à risque de développer une IRA.

L'utilisation des bases de données de pharmacovigilance font évoluer les données de sécurité des médicaments en post-AMM, permettant de mettre à jour les RCP, cadres réglementaires auxquels se fient les prescripteurs, et sont donc des outils indéniables pour assurer une évolution des pratiques de prescription et une information adaptée, comme nous l'avons montré. Mais à cause de la non-exhaustivité de ces bases de données, elles ne suffisent pas pour caractériser les EIM. Elles ne sont pas non plus faites pour caractériser des maladies et leurs prises en charge. Ainsi, nous avons voulu utiliser une approche de pharmaco-épidémiologie en complémentarité de celle de pharmacovigilance pour étudier les IRA, et particulièrement les IRA avec une part médicamenteuse.

Pour cela, dans le **chapitre 3**, nous avons développé une cohorte de patients hospitalisés avec une IRA, basée sur les données de laboratoire et sur les DME. Cette étape était cruciale pour étudier un événement fréquent comme l'IRA. Cette cohorte nous a permis de caractériser les patients, les IRA, leur devenir à court terme et leurs facteurs de risque. L'originalité de ce travail était la comparaison en fonction du lieu d'acquisition de l'IRA : communautaire ou hospitalière.

Grâce à une collaboration avec le DIM du CHU Amiens-Picardie, nous avons également accès aux codes de diagnostics CIM10 du PMSI relatifs à l'IRA, à l'IRA médicamenteuse et aux EIM. La liaison entre la cohorte constituée et les codes de diagnostics nous a permis d'évaluer les performances de ces codes CIM10. Nous avons montré que l'utilisation à la fois de codes de "manifestation de la maladie" et de "cause externe" donnait une spécificité et une VPP très élevée. Cela implique que leur utilisation pour la constitution de cohortes de patients hospitalisés présentant une IRA est possible puisqu'il y aura peu de faux positifs. En revanche, du fait d'une sensibilité moyenne suggérant une présence importante de faux négatifs, le calcul de l'incidence des IRA à l'aide de ces codes semble impossible. Cela était encore plus flagrant pour les IRA médicamenteuses, dont le code CIM10 spécifique « N14x » avait une sensibilité médiocre, au contraire de l'utilisation combinée de codes « manifestation de maladie » et « cause externe ».

Dans le **chapitre 4**, nous avons montré que sur les 1 557 IRA de notre cohorte, 445 avaient une part médicamenteuse. Les IRA-AC représentaient 40,4% de ces IRA médicamenteuses, et les IRA-AH 59,6%. Différentes classes de médicaments étaient impliquées en fonction du lieu d'acquisition de l'IRA, présageant des moyens de prévention spécifiques. Les facteurs de risque significativement associés à l'IRA avec une part médicamenteuse étaient le sexe féminin, l'IRC, et les antécédents d'EIM de tout type ; l'IRC étant un facteur de risque à la fois pour l'IRA-AC et l'IRA-AH. Les caractéristiques à court terme des IRA avec une part médicamenteuse en comparaison à celles non médicamenteuses ont pu être étudiées, ce qui est peu rapporté dans la littérature : elles étaient plus susceptibles d'avoir une issue favorable mais aussi plus susceptibles d'entraîner l'apparition ou la progression d'une IRC par rapport aux IRA non médicamenteuses.

Bien que cette cohorte nous ait permis d'améliorer les connaissances sur l'IRA médicamenteuse en fonction du lieu d'acquisition, elle ne suffisait pas à déterminer leur fréquence. Vigibase® ne permet pas non plus un tel calcul en raison de la sous-notification importante des EIM.

Ainsi, dans le **chapitre 5**, l'utilisation combinée de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie via une étude de capture-recapture utilisant à la fois notre cohorte d'IRA avec une part médicamenteuse et les données issues de la BNPV a permis de révéler la prévalence importante de ces IRA avec une part médicamenteuse (38,1%), en particulier lorsqu'elles sont acquises à l'hôpital. Cette étude a mis en évidence une sous-notification majeure pour les IRA-AH (3%), soulignant le rôle de la priorisation des diagnostics d'hospitalisation par les médecins.

L'exhaustivité de détection des IRA avec une part médicamenteuse était largement améliorée avec l'utilisation de notre cohorte, ce qui confirme l'utilité d'utiliser plusieurs sources de données indépendantes.

I.2 Forces et limites des travaux de thèse

Comme pour toutes recherches, ce travail présente un certain nombre de forces et de limites détaillées ci-après.

Les forces

Dans le **chapitre 2**, notre étude portait sur la plus grande base de données de pharmacovigilance au monde, fournissant ainsi des données qui reflètent l'utilisation « réelle » des médicaments à grande échelle. Les bases de données de pharmacovigilance sont des outils très précieux pour la surveillance post commercialisation des médicaments (64). Les études cas / non-cas sont une méthode validée permettant de détecter des signaux d'effets indésirables rares (37,138). L'emploi du ROR comme mesure de la disproportionnalité est également réfléchi et justifié ayant déjà montré ses très bons résultats et sa grande praticité (49,50). Enfin les différents biais inhérents aux études cas/non-cas ont été anticipés grâce à plusieurs analyses de sensibilité.

Dans le **chapitre 3**, la création d'une cohorte alliant analyse systématique de chaque DME, valeurs biologiques et PMSI, est l'une des principales forces de notre travail. En effet, l'utilisation combinée des valeurs de laboratoire et des DME pour définir l'IRA permet d'améliorer la détection de ces cas par rapport à l'utilisation seule des valeurs biologiques, ce qui renforce par la suite la validation des codes CIM10 (154). Nous avons utilisé un ensemble de codes CIM-10 afin de ne manquer que peu d'épisodes d'IRA, et d'IRA avec une part médicamenteuse. Cette méthodologie a montré de meilleurs résultats que l'utilisation seule des codes de "manifestation de la maladie" (182). De plus, contrairement à la plupart des études n'incluant que les codes « N17x », l'ajout de plusieurs autres codes pour l'IRA - comme le code « R39.2 » ("urémie extrarénale") utilisés pour une IRA sur trois dans notre étude - a montré une meilleure performance. Enfin, nous avons attesté la validité de notre méthodologie en fournissant les aires sous la courbe, contrairement à la plupart des études validant les codes hospitaliers des IRA (154).

Dans le **chapitre 4**, la constitution de la cohorte nous a permis d'identifier rigoureusement les IRA avec une part médicamenteuse grâce notamment à l'application de l'échelle des EIM Naranjo, référence en pharmacovigilance (24). La force de cette analyse est la comparaison entre les IRA médicamenteuses acquises à l'hôpital et celles acquises dans la communauté, qui nous a permis de mettre en évidence des différences entre les caractéristiques des patients, les médicaments imputés et le devenir des patients

Enfin dans le **chapitre 5**, nous avons utilisé une méthodologie efficace et prouvée pour estimer la proportion d'EIM : la capture-recapture. L'utilisation de la cohorte constituée a augmenté considérablement le nombre des IRA avec une part médicamenteuse détectée par rapport aux notifications spontanées, se révélant ainsi être un outil intéressant pour améliorer la détection de ces IRA. Cette méthodologie a permis de fournir les prévalences des IRA médicamenteuses en fonction de leur lieu d'acquisition, ce qui, à notre connaissance, n'avait pas encore été réalisé avec l'utilisation des DME, des valeurs de laboratoires et de la BNPV.

Les limites

L'ensemble de ces travaux présentent différentes limites.

Dans le **chapitre 2**, nous n'avions pas d'information sur l'automédication, ce qui a pu conduire à une sous-estimation de l'utilisation de médicaments connus pour induire une IRA (tels que les AINS). L'exactitude de l'indication des médicaments prescrits n'est également pas fiable dans les bases de données de pharmacovigilance. Parmi les données manquantes, les antécédents des patients ne sont pas toujours renseignés dans les bases de données de pharmacovigilance, ce qui empêche d'analyser d'autres facteurs de risque éventuellement associés à l'IRA tels que les maladies rénales préexistantes. De même, Vigibase® ne contient pas d'informations détaillées sur l'état clinique du patient, telles que la gravité ou l'étiologie de l'IRA ou de l'IRC antérieure. De plus, cette étude présentait les limites inhérentes à la méthodologie des cas/non-cas mais plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées afin de les anticiper ou de les limiter (190).

Dans le **chapitre 3**, en mettant en évidence une sensibilité médiocre pour le code spécifique de l'IRA avec une part médicamenteuse, des alternatives ont dû être choisies pour étudier ces IRA. Notre solution a été d'utiliser une combinaison de codes de manifestation de maladie et de « cause externe » de maladie, ce qui a effectivement augmenté la sensibilité à 65,2%. Mais cette méthodologie a été chronophage car il a fallu s'assurer que les codes non spécifiques des IRA médicamenteuses (codes « Y40 » à « Y57 », relatifs aux EIM en général) correspondaient bien

à cet événement et non à un autre épisode iatrogène. La lecture de chaque DME et l'analyse pharmacologique de chaque épisode d'IRA étaient indispensables. Cette méthodologie a permis la constitution d'une cohorte le plus minutieusement possible mais cela a été un travail très long et répétitif qui était difficile à comparer aux résultats des études n'ayant pas procédé à une telle analyse. Deuxièmement, notre cohorte était mono centrique, et nos résultats peuvent ne pas refléter parfaitement le codage hospitalier au niveau national français. La validité externe de nos résultats n'a donc pas pu être testée. Enfin, la réutilisation des données recueillies dans le cadre du soin ou provenant des bases médico-administratives pose la question de la fiabilité des variables utilisées par la suite en recherche. En effet, ces données sont produites en soins courants et non dans le cadre d'une étude. L'absence de données répertoriant une maladie, par exemple, peut être le reflet d'une réelle absence ou de l'absence de recherche de cette pathologie. Dans le cadre de cette étude, les variables utilisées comme la créatininémie (élément important de la recherche) sont des données objectives présentes dans les DME des patients.

Dans le **chapitre 4**, nous nous sommes encore une fois heurtés au manque de données sur l'automédication, ce qui a certainement conduit à une sous-estimation de l'implication des AINS, par exemple, dans la survenue des IRA avec une part médicamenteuse. La limite du caractère mono centrique de notre cohorte a déjà été évoquée dans le chapitre 2. Les médicaments impliqués dans l'IRA pourraient refléter les habitudes de prescription des praticiens de notre région. Ensuite, nous nous sommes concentrés sur la part médicamenteuse de l'IRA, alors que cette dernière est souvent multifactorielle. Afin de mieux cibler les facteurs de risques des IRA selon le lieu d'acquisition, il paraît important d'approfondir notre étude en déterminant les autres causes possibles d'IRA. De plus, l'évaluation de la part médicamenteuse n'a été réalisée que par un seul pharmacovigilant à cause du temps nécessaire pour examiner manuellement chaque DME, bien qu'une seconde expertise réalisée par un expert en pharmacovigilance sur 100 médicaments tirés au sort ait montrée une bonne corrélation entre les scores de Naranjo. Une deuxième validation par un autre expert permettrait d'asseoir nos résultats. Enfin, notre période d'étude était courte (6 mois) et nous n'avons pas pu suivre les patients afin d'identifier les conséquences à long terme de ces IRA et d'étudier le rechallenge des médicaments impliqués.

Enfin, dans le **chapitre 5**, la limite du caractère mono centrique de notre était bien sûr toujours présente ainsi que notre méthodologie chronophage. Ceci, associé à notre courte période d'étude, a probablement induit un manque de puissance car peu d'IRA étaient identifiées avec

la BNPV. De plus, le degré d'indépendance des sources n'a pas pu être vérifié statistiquement puisqu'il n'y avait que deux sources.

II. Les perspectives des travaux de recherche

La réalisation d'une étude multicentrique pourrait être une solution pour augmenter la puissance de notre cohorte et être plus représentatif à l'échelon national. En effet, la méthode de codage est assez similaire dans tous les hôpitaux français du secteur privé et public. L'IRA induit des coûts supplémentaires pour les hôpitaux et les incite donc à la coder (191). Cependant la méthodologie utilisée pour constituer la cohorte à savoir la lecture des DME semble difficile à mettre en place en multicentrique. Néanmoins, les bonnes performances pour identifier les IRA à partir des codes CIM10 constitue une perspective intéressante afin de réaliser des études identifiants les IRA avec ces codes à partir du SNDS ou des entrepôts de données de santé hospitalières.

En effet, le SNDS couvre pratiquement l'ensemble de la population française, soit 67 millions d'habitants, offrant ainsi de grandes possibilités pour la recherche pharmaco-épidémiologique. Depuis la loi du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé, les conditions d'accès aux données du SNDS sont précisées dans un référentiel. La sécurité de ces données est garantie par l'obligation pour chaque gestionnaire de système de réaliser une analyse de risque pour s'assurer que les données sont correctement protégées par des mesures de sécurité adéquates. Le référentiel s'appuie notamment sur la pseudoanonymisation des individus, l'authentification de l'utilisateur, la traçabilité, le contrôle et la sensibilisation et la formation des utilisateurs et des administrateurs (68).

L'utilisation des codes CIM10 relatifs à l'IRA est possible dans le SNDS afin de constituer de grandes cohortes prospectives avec une puissance statistique inégalée. En effet, l'étape de validation des codes CIM10 avant leurs utilisations dans le SNDS semble un prérequis important et a déjà été faite ou devra être faite pour différentes pathologies notamment médicamenteuses.

Le SNDS permet aussi d'évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments en vie réelle. Il constitue un matériel puissant pour comparer l'efficacité de deux médicaments ayant la même indication, mais qui n'ont pas été comparés dans des essais cliniques. De plus, il permet de

réaliser des analyses sur des sous-groupes de patients exclus des essais cliniques (comme les patients âgés avec des comorbidités ou encore polymédiqués) en raison du grand nombre de patients qu'il inclut. Il est adapté aux études de sécurité post AMM, afin d'évaluer la survenue d'effets indésirables rares et de confirmer les signaux détectés par la pharmacovigilance (70). En combinant SNIIRAM et PMSI, le SNDS permet d'avoir accès aux remboursements de ville, aux classes ATC des médicaments, aux diagnostics d'ALD, aux remboursements de tests de laboratoires et à plusieurs variables sociodémographiques (comme l'âge, le sexe, la région, et l'accès à la complémentaire mutualiste universelle complémentaire et l'indice de défavorisation sociale (192)).

Malgré cela, l'emploi du SNDS ne répond pas à toutes nos problématiques. Les indications des traitements par exemple ne sont pas enregistrées mais déduites des codes de diagnostic des ALD ou de certains actes ou médicaments utilisés comme substituts (70). De plus, seule la délivrance de médicaments remboursés est enregistrée ; l'automédication avec des médicaments en vente libre n'est pas disponible. La dispensation n'est pas synonyme de prise de médicaments par les patients, mais c'est un écueil de la plupart des études sur les médicaments. Enfin, les caractéristiques comportementales des patients ne peuvent pas être directement appréciées, comme la consommation de tabac, d'alcool ou de stupéfiant, ou encore le régime alimentaire. Il existe ainsi un intérêt majeur de coupler des cohortes cliniques avec les données du SNDS, cependant cette réalisation est à l'heure actuelle assez longue sur le plan réglementaire et pratique. En effet, ce lien nécessite la réalisation d'un appariement, idéalement grâce au numéro d'inscription au répertoire (NIR) de l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) des patients. Cependant ce NIR est compliqué à recueillir et les démarches réglementaires pour son recueil sont difficiles à franchir. La majorité des appariements entre cohorte ou registre avec le SNDS sont réalisées de façon probabiliste. C'est par exemple le cas du registre « Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie » (REIN) annuellement couplé avec le SNDS, et qui permet de nombreuses études notamment sur l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse.

Un autre exemple est la création de cohorte prospective comme « Constances » dont les données recueillies socio – démographiques, socio-économiques, comportementales, et professionnelles sont couplées aux données des bases de données médico-administratives françaises. Cette cohorte épidémiologique « généraliste » constituée d'un échantillon de 200

000 adultes sert d'infrastructure ouverte pour la recherche épidémiologique (193). Plus de 40 projets couvrant un large éventail de sujets ont déjà été approuvés.

Ce type de cohortes et registre est une solution alternative offrant un gain de temps (car elles centralisent un grand nombre de données), et un nombre important de patients et de variables. L'indication des traitements, la consommation de médicaments en automédication et les données comportementales peuvent être recueillies via des auto-questionnaires. Avec le couplage aux données du SNDS (entre autres), des cohortes spécifiques d'une pathologie comme l'IRA pourraient être constituées plus facilement, plus rapidement, de manière plus exhaustive et ainsi répondre à plus de questions de recherche de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie.

Dans le même esprit, les organismes de recherche peuvent créer leur propre entrepôt de données de santé (EDS) dans le cadre de l'exercice d'une mission d'intérêt public. Ces entrepôts de données sont créés principalement pour collecter et disposer de données massives relatives à la prise en charge médicale du patient, aux données sociodémographiques, ou encore aux données issues de précédentes recherches, pendant de longue période (plus de 10 ans) (194). Cette création d'EDS notamment par les centres hospitaliers est complémentaire du SNDS qui ne peut pas être utilisé pour suivre la prise en charge hospitalière hormis par le biais de code de diagnostic et d'acte. La création d'EDS permet la constitution d'importantes bases de données uniques, centralisées et multi-sources dans un cadre protecteur et conforme à la loi « Informatique et Libertés » et au règlement général sur la protection des données (RGPD). Les personnes concernées par la conservation de leurs données dans un entrepôt doivent disposer d'une information individuelle complète, claire et lisible, fournir un consentement explicite, et ont des droits d'accès, de rectification et d'opposition et le cas échéant, portabilité. Sans ce consentement explicite, le traitement relatif à la constitution de l'entrepôt doit faire l'objet d'une demande d'autorisation « santé » (hors recherche) et la finalité poursuivie doit revêtir un caractère d'intérêt public. Sinon une analyse d'impact sur la protection des données (AIPD) suffit. Afin de simplifier ces procédures, la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a mis en place un projet de référentiel qui permet aux traitements conformes d'éviter la procédure de demande d'autorisation (194). Les entrepôts de données doivent garantir le cloisonnement de leurs systèmes d'information (SI) et de leurs infrastructures des

flux de données. L'infrastructure doit être déportée, et certifiée « hébergement de données de santé » (195).

Par exemple, l'EDS de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) intègre les données de santé de plus de 11 millions de patients admis dans les 39 établissements, en consultation ou en hospitalisation. Cet EDS compte 22 millions diagnostics et d'actes provenant du PMSI, 40 millions comptes rendus médicaux, 325 millions de résultats de biologie et 25 millions d'examens d'imagerie (196). Grâce à cet EDS, Diedisheim et al., ont récemment montré dans une cohorte rétrospective de 6314 patients hospitalisés pour infection au SARS-COV-2 que le diabète était un facteur de risque indépendant de la sévérité de la COVID-19 chez les adultes de moins de 50 ans (Hazard ratio 1,81 [IC95 1.14-2.87]) (197).

Le challenge de l'utilisation de ces EDS est la différence de données générées, incluant des données structurées, non structurées et chiffrées.

Ces volumes importants de données confirment la réutilisation de plus en plus fréquente des BigData en santé et pose la question de l'implication de l'intelligence artificielle (IA) dans la recherche pharmaco-épidémiologique. En effet, les BigData étant caractérisés par les 4V - la volumétrie des données ; la variété des données ; la véracité des données (ou qualité) ; et, enfin, la vélocité (croissance exponentielle) -, seul l'IA pourra permettre leur exploitation efficiente et la gestion de leur stockage.

L'IA se définit comme la capacité d'une machine à réaliser des fonctions cognitives associées à l'esprit humain, comme la perception, le raisonnement, l'apprentissage et la résolution de problèmes afin d'analyser ce type de données complexes. Elle fournit un système d'aide à la décision à des échelles qui transforment l'avenir des soins de santé (11). L'IA en santé est aujourd'hui appliquée au processus de diagnostic, à l'élaboration d'un protocole de traitement, à la médecine personnalisée, aux soins aux patients, à la découverte de cibles pharmacologiques, ou encore à la prédiction précoce des épidémies et des facteurs de risque de maladies. Ses applications sont rendues possibles grâce aux méthodes d'apprentissage automatique (*machine learning*), notamment les méthodes de traitement du langage naturel comme la programmation neuro-linguistique (méthodes PNL) (11,198).

Le *Machine learning* est une sous-discipline populaire de l'IA qui utilise de grands ensembles de données et identifie les modèles d'interaction entre les variables. En médecine, le *Machine learning* est largement utilisé pour construire des systèmes automatisés de décision clinique. La

plupart des approches de *Machine learning* se divisent en deux grandes catégories : les méthodes supervisées et les méthodes non supervisées. Les méthodes supervisées sont excellentes pour la classification et la régression et ont été notamment utilisées pour estimer le risque hémorragique des traitements anticoagulants (199); pour classer les accidents vasculaires cérébraux (200); ou encore pour concevoir et développer des essais cliniques in silico (201).

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins anti-Covid19, l'ANSM a mis en place un module fondé sur l'IA, fourni par la start-up bordelaise *Synapse*, qui intègre ces méthodes supervisées de *Machine Learning* : « *Medication Shield* » (202,203). Ce travail s'appuie sur les informations saisies dans le portail des signalements et permet une analyse automatisée préalable des déclarations d'effets indésirables en les codant selon le dictionnaire MedDRA afin de les catégoriser plus rapidement, notamment en fonction du type d'effet indésirable et de leur gravité. Ce nouvel outil intervient avant le travail d'analyse des CRPV pour leur proposer une lecture fluidifiée des signalements afin qu'ils puissent se dégager du temps pour traiter les cas les plus complexes. Le module ne réalise pas d'analyse médicale, qui est toujours effectuée par le CRPV avant un enregistrement dans la BNPV. *Medication Shield* a été expérimenté avec succès au niveau régional et généralisé à l'ensemble des CRPV français début 2021. Ainsi, l'IA a toute sa place et utilité en pharmacovigilance mais son intérêt mériterait d'être évalué pour confirmer son utilité en pratique par les CRPV.

Ces méthodes supervisées ont en revanche le désavantage d'être coûteuses et complexes, ce qui représente un frein à l'essor de l'IA en santé (204).

L'apprentissage non supervisé ne nécessite pas de données étiquetées. Il vise à identifier les modèles cachés présents dans les données et est souvent utilisé dans l'exploration des données et la génération de nouvelles hypothèses. Cette méthode a par exemple été utilisée pour réexaminer les essais cliniques ayant échoué dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, comme le traitement par spironolactone (205), et le sildénafil (206) par rapport au placebo. Ces méthodes dépendent néanmoins de la qualité des données qu'elles utilisent.

Les méthodes PNL, quant à elles, transforment des données incompréhensibles en données compréhensibles pour un programme informatique (207). Elles extraient des informations de données non structurées telles que des notes cliniques ou des dossiers médicaux pour compléter des données médicales structurées. Il existe au moins deux grands avantages à traduire ces données non structurées en données structurées : la réduction du temps nécessaire à l'examen manuel des DME par des experts et l'utilisation secondaire de ces données pour un traitement

automatisé à grande échelle. La limite majeure réside dans les propriétés des textes cliniques qui ont souvent une structure médiocre, des raccourcis abondants ou des vocabulaires spécifiques au domaine, rendant l'application des PNL difficile. En effet, chaque champ de la médecine ayant son propre lexique, il ne peut y avoir de solution unique pour l'ensemble des sous-domaines cliniques des PNL. Des applications de qualités pour des utilisations spécifiques sont donc nécessaires. Dans cette optique, un projet de plateforme des PNL a été mis en place par la FDA en collaboration avec les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC pour *Centers for Disease Control and Prevention*), appelé « Développement d'un service Web de traitement du langage naturel pour structurer et normaliser les informations cliniques non structurées ». Cette plateforme de pipelines met à dispositions les informations compilées qui fournissent une excellente base pour étudier les cancers et pour surveiller la sécurité des médicaments (208).

Le *Deep learning* tend à améliorer les techniques de PNL. Le *Deep learning* est un paradigme moderne et populaire pour le *Machine learning*. Cela consiste en des méthodes basées ou inspirées des réseaux neuronaux qui utilisent des techniques d'optimisation et des objectifs de formation modernes (209). Par exemple, les réseaux neuronaux récurrents (RNN) sont fréquemment utilisés pour modéliser des données séquentielles telles que le langage. Le *Deep learning* est utilisé comme application clinique des méthodes PNL.

Ces méthodes PNL sont une perspective intéressante pour appliquer la méthodologie de notre cohorte à une plus grande échelle, lors d'une étude multicentrique par exemple, tout en éliminant la lecture manuelle des DME. Ainsi, le diagnostic d'IRA et d'IRA médicamenteuse serait identifier dans les DME extrêmement rapidement. Récemment, Karimi et al., ont utilisé des méthodes PNL pour classifier le statut de récurrence et les sites de récurrence des carcinomes mammaires à l'aide des données non structurées des DME. Cette méthodologie a permis d'identifier une plus grande proportion de patients ayant une récurrence à distance du cancer du sein (11,1%) par rapport aux codages de la CIM (2,3%)(210).

Bien sûr, l'utilisation de l'IA demande à ce que le professionnel de santé qui l'utilise ait confiance en cette technologie. Parallèlement à ces travaux de thèse, une étude en science de gestion des SI actuellement en cours de soumission (présentée en **Annexe 5**) s'est concentrée sur les facteurs qui induisent la confiance dans l'IA en santé. Un de ces facteurs, dont l'importance est retrouvée à la fois dans l'utilisation des bases de données médico-

administratives et de pharmacovigilance, est la sécurité des données. Cette notion émerge de plus en plus avec l'arrivée du Health Data Hub (HDH).

Le HDH, également appelé Plateforme des données de santé, est une infrastructure officiellement créée par un arrêté ministériel du 30 novembre 2019, destinée à faciliter l'accès et l'utilisation des données de santé afin de favoriser la recherche. Cette structure est un groupement d'intérêt public (GIP) de financement public, qui associe 56 parties prenantes. Elle sollicite la CNAM, les grandes orientations stratégiques relatives au SNDS fixées par l'État et le ministère des Solidarités et de la Santé. Son financement est majoritairement public (211).

D'abord limité aux données médico-administratives du SNDS, le champ du HDH s'est élargi. À plus long terme, toute donnée collectée dans le cadre d'un acte remboursé par l'Assurance maladie (des données des hôpitaux en passant par celles du dossier médical partagé ou encore celles des logiciels professionnels utilisés par les médecins et les pharmaciens) devra être intégrée au HDH. Dans le contexte de l'épidémie de Covid-19, les informations collectées dans le SI-DEP (système d'Informations de dépistage), qui regroupe des données de laboratoire, et Contact Covid, un grand fichier de personnes potentiellement contaminées par le SARS-Cov-2 entrent dans le champ d'application du HDH. Cette plateforme de données de santé est unique et centralise les données dans le *cloud* (nuage) AZURE, géré par Microsoft. Le but du HDH est de faciliter le développement de la recherche et de l'innovation, notamment les applications d'IA en santé, et, pour cela, faciliter l'accès et l'utilisation des données de santé (204). L'accès aux données du HDH est facilité par la centralisation des données et par la mise à disposition de ressources informatiques puissantes de haut niveau pour gérer à la fois la taille du stockage et la puissance des calculs statistiques. Afin d'y avoir accès, un dossier doit être déposé auprès du Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES), de la CNIL et des CPP. Ainsi le potentiel du HDH dans la recherche en santé est facilement distinguable puisque l'exhaustivité de ses données dépasse celle du SNDS, déjà une ressource considérable, et qu'il se veut centralisé et avec un accès simplifié.

Mais quand des millions de données sont engagées, leur sécurité est primordiale pour assurer le respect de la vie privée des patients. Déontologiquement, cette préoccupation se manifeste même si la personne n'a pas connaissance de l'utilisation de ses données et que leur usage ne lui porte aucun préjudice (212), comme c'est le cas lors d'études pharmaco-épidémiologiques

sur le SNDS ou de pharmacovigilance sur Vigibase®. Cela est d'autant plus applicable au HDH.

D'un point de vue technologique, la plateforme garantit un hébergement certifié "hébergement de données de santé". Une gouvernance de cyber sécurité impliquant le haut fonctionnaire de défense et de sécurité des ministères sociaux et l'ANSSI (Agence Nationale de Sécurité des Systèmes d'Information) est mise en place (211). Bien que le HDH promet d'être une plateforme hautement sécurisée pour stocker et gérer les données, sa création a soulevé de nombreuses questions en termes de sécurité, de responsabilité des données, de gouvernance et de souveraineté nationale (213). En effet, la centralisation des données dans une seule infrastructure informatique peut permettre des mesures de sécurité accrues, mais les rend plus exposées aux attaques venant de l'extérieur comme de l'intérieur, avec des impacts plus grands en cas de rupture de confidentialité. L'hébergement sur le cloud de Microsoft peut aussi engendrer un risque pour la confidentialité et la sécurité des données. Cette entreprise n'est pas soumise uniquement au droit européen mais également à la loi extraterritoriale *Cloud Act*, loi fédérale des États-Unis qui peut contraindre les fournisseurs de services américains à fournir les données stockées sur des serveurs étrangers. L'obtention des données personnelles d'un individu est alors possible sans que l'individu, son pays de résidence et le pays où sont stockées ses données ne soient informés (213). La CNIL, le Conseil d'état et le conseil d'administration de l'Assurance Maladie ont ainsi émis des réserves à cet hébergement (214). Des clauses contractuelles sont en place entre le HDH et son hébergeur, mais la vérification du niveau de protection des données des utilisateurs de la plateforme technologique concernés par un éventuel transfert de données hors Union européenne (UE) est en cours d'instruction par la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) qui a invalidé le *Privacy Shield*, dispositif permettant le transfert de données personnelles aux États-Unis (213). Un changement pour un hébergeur européen est en discussion.

III. Conclusion

Ce travail a permis d'apporter de nouvelles connaissances sur les IRA et notamment les IRA médicamenteuses à partir de la réutilisation des données cliniques présentes à la fois dans une base de données de pharmacovigilance et dans une base de données hospitalières.

Le signal observé grâce à l'utilisation de Vigibase® indique que les IRA sous fébuxostat et allopurinol étaient respectivement 5,7 et 3,3 plus reportées qu'avec les autres médicaments. En raison des conséquences potentielles de l'IRA sur le plan de la mortalité et de l'insuffisance rénale chronique (128,215), notre signal actuel est à prendre en compte avant de prescrire ces deux THU et ouvre la voie à des essais de phase IV randomisés conçus pour évaluer la relation de cause à effet probable entre l'IRA et le fébuxostat ou l'allopurinol.

A partir d'une large cohorte de patients hospitalisés au CHU Amiens Picardie, nous avons pu valider pour la première fois les codes CIM10 issus du PMSI pour identifier les IRA en montrant qu'une analyse basée à la fois sur le DME et les valeurs biologiques dans une base de données hospitalière donnait une représentation complète et "réelle" de l'IRA. Cette validation a également montré l'influence des comorbidités, des diagnostics principaux et de la sévérité de l'IRA sur la qualité du codage. L'application future de notre méthodologie et de nos codes validés s'oriente vers une utilisation dans le SNDS ou des entrepôts de données de santé pour valider plus de codes spécifiques aux EIM et ainsi créer des cohortes personnalisées.

Enfin grâce à cette cohorte, nous avons pu étudier les IRA avec une part médicamenteuse en comparaison à celles sans part médicamenteuse, puis évaluer leur prévalence grâce à une méthodologie de capture-recapture. Leur proportion est importante, probablement sous-estimée et particulièrement sous-notifiée lorsqu'elles sont acquises à l'hôpital. Les principaux facteurs de risque qui nous ont permis de cibler les populations nécessitant une surveillance plus étroite étaient la maladie rénale chronique, le sexe féminin et les antécédents d'EIM. Nous avons pu montrer que les IRA avec une part médicamenteuse entraînaient plus fréquemment l'apparition ou la progression d'une IRC. Des différences entre les IRA acquises à l'hôpital et celles acquises en communauté ont été montrées, notamment en termes de médicaments imputés et d'évolution à court terme. L'identification de ces différences en fonction du lieu d'acquisition pourrait mener à des actions de préventions différentes pour limiter leur risque de survenue et ainsi avoir ainsi un impact positif sur les coûts des soins de santé et les soins aux patients.

Pour étudier plus profondément et qualitativement l'insuffisance rénale aiguë avec une part médicamenteuse en fonction du lieu d'acquisition, les recherches futures devraient inclure une période de suivi plus longue, une cohorte multicentrique ou l'utilisation du SNDS ou d'un EDS, et recourir si possible à la programmation neuro-linguistique. De notre côté, nous avons pu, en plus de valider les codes de l'IRA en vue de leur utilisation pour constituer une cohorte sur le SNDS, apporter des informations sur les caractéristiques à court terme de l'IRA, notamment

avec une part médicamenteuse. Notre ambition est maintenant de poursuivre l'étude de ces IRA en rappelant les patients de notre cohorte afin de récupérer des données de suivi comme leur créatinémie, leurs comorbidités, les épisodes potentiels d'IRA et les médicaments impliqués. Les caractéristiques à long terme des IRA pourraient ainsi être appréhendées.

Références bibliographiques

1. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, Shah A, Escobar G. Big Data In Health Care: Using Analytics To Identify And Manage High-Risk And High-Cost Patients. *Health Aff (Millwood)*. juill 2014;33(7):1123-31.
2. Provost F, Fawcett T. Data Science and its Relationship to Big Data and Data-Driven Decision Making. *Big Data*. mars 2013;1(1):51-9.
3. Sanchez-Pinto LN, Luo Y, Churpek MM. Big Data and Data Science in Critical Care. *Chest*. nov 2018;154(5):1239-48.
4. Big data en santé · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/big-data-en-sante/>
5. Safran C. Update on Data Reuse in Health Care. *Yearb Med Inform*. 2017;26(01):24-7.
6. Weber GM, Mandl KD, Kohane IS. Finding the Missing Link for Big Biomedical Data. *JAMA* [Internet]. 22 mai 2014 [cité 4 mars 2022]; Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.4228>
7. Lin K, Schneeweiss S. Considerations for the analysis of longitudinal electronic health records linked to claims data to study the effectiveness and safety of drugs. *Clin Pharmacol Ther*. août 2016;100(2):147-59.
8. Gal J, Milano G, Ferrero J-M, Saâda-Bouziid E, Viotti J, Chabaud S, et al. Optimizing drug development in oncology by clinical trial simulation: Why and how? *Brief Bioinform* [Internet]. 29 mai 2017 [cité 28 juin 2021]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/bib/article-lookup/doi/10.1093/bib/bbx055>
9. Harnisch L, Shepard T, Pons G, Della Pasqua O. Modeling and Simulation as a Tool to Bridge Efficacy and Safety Data in Special Populations. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. févr 2013;2(2):28.
10. Freifeld CC, Mandl KD, Reis BY, Brownstein JS. HealthMap: Global Infectious Disease Monitoring through Automated Classification and Visualization of Internet Media Reports. *J Am Med Inform Assoc*. 1 mars 2008;15(2):150-7.
11. Noorbakhsh-Sabet N, Zand R, Zhang Y, Abedi V. Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. *Am J Med*. juill 2019;132(7):795-801.

12. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Therapies*. avr 2016;71(2):135-42.
13. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
14. Actualisation des « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>
15. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance - Légifrance [Internet]. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026592596>
16. Chapitre Ier bis : Pharmacovigilance (Articles L5121-22 à L5121-26) - Légifrance [Internet]. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000025086405/2011-12-31>
17. Règlement (CE) n° 726/2004: procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 - 0033; OPOCE; [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004R0726:FR:HTML>
18. Circulaire DGOS/R5 no 2013-57 du 19 février 2013 relative au Guide de contractualisation des dotations finançant les missions d'intérêt général [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2013/13-05/ste_20130005_0000_0056.pdf
19. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*. nov 2011;66(6):517-25.

20. Koch-Weser J, Sellers EM, Zacest R. The ambiguity of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977;11(2):75-8.
21. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
22. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA.* 17 août 1979;242(7):623-32.
23. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapies.* avr 2016;71(2):171-8.
24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* août 1981;30(2):239-45.
25. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Thérapie.* juin 1978;33(3):373-81.
26. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie.* avr 1985;40(2):111-8.
27. Théophile H, Dutertre J-P, Gérardin M, Valnet-Rabier M-B, Bidault I, Guy C, et al. Validation and Reproducibility of the Updated French Causality Assessment Method: an Evaluation by Pharmacovigilance Centres & Pharmaceutical Companies. *Thérapies.* sept 2015;70(5):465-76.
28. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA): *Drug Saf.* 1999;20(2):109-17.
29. [intguide_21_1_french.pdf](https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_21_1_french.pdf) [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_21_1_french.pdf
30. Tieu C, Breder CD. A Critical Evaluation of Safety Signal Analysis Using Algorithmic Standardised MedDRA Queries. *Drug Saf.* 2018;41(12):1375-85.
31. [smq_intguide_18_0_french.pdf](#) [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur:

https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_18_0_french.pdf

32. Pearson RK, Hauben M, Goldsmith DI, Gould AL, Madigan D, O'Hara DJ, et al. Influence of the MedDRA® hierarchy on pharmacovigilance data mining results. *Int J Med Inf.* déc 2009;78(12):e97-103.
33. Chang L-C, Mahmood R, Qureshi S, Breder CD. Patterns of use and impact of standardised MedDRA query analyses on the safety evaluation and review of new drug and biologics license applications. Virgili G, éditeur. *PLOS ONE.* 1 juin 2017;12(6):e0178104.
34. La surveillance renforcée des médicaments - ANSM [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/la-surveillance-renforcee-des-medicaments>
35. Actualité - Lancement de la nouvelle application nationale de pharmacovigilance - ANSM [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lancement-de-la-nouvelle-application-nationale-de-pharmacovigilance>
36. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem J-E. Uses of pharmacovigilance databases: An overview. *Therapies.* nov 2020;75(6):591-8.
37. Faillie J-L. Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Therapies.* mai 2018;73(3):247-55.
38. Kuehn BM. FDA: Acetaminophen May Trigger Serious Skin Problems. *JAMA.* 28 août 2013;310(8):785.
39. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case–Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2010;88(1):60-8.
40. Lebrun-Vignes B, Guy C, Jean-Pastor M-J, Gras-Champel V, Zenut M, The French Network of Regional Centres of Pharmacovigilance and the French Investigators for Adverse Skin Reactions to Drugs. Is acetaminophen associated with a risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French Pharmacovigilance Database: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with acetaminophen. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2018;84(2):331-8.
41. Anonymous. EudraVigilance [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 oct

2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

42. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J.* sept 2008;42(5):409-19.
43. Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Micheroli R, Burden AM. Thromboembolic Safety Reporting of Tofacitinib and Baricitinib: An Analysis of the WHO VigiBase. *Drug Saf.* sept 2020;43(9):881-91.
44. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the VigiBase®. *Drug Saf.* janv 2016;39(1):69-78.
45. Dumouchel W. Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System. *Am Stat.* août 1999;53(3):177-90.
46. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 1998;54(4):315-21.
47. Stricker BHCh, Tijssen JGP. Serum sickness-like reactions to cefaclor. *J Clin Epidemiol.* oct 1992;45(10):1177-84.
48. Rosenthal JA. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. *J Soc Serv Res.* 11 oct 1996;21(4):37-59.
49. Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, Lin X, Buncher CR, Patel NC. Comparison of Sensitivity and Timing of Early Signal Detection of Four Frequently Used Signal Detection Methods: An Empirical Study Based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Pharm Med.* nov 2008;22(6):359-65.
50. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* févr 2002;11(1):3-10.
51. Lugardon S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, The French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Upper gastrointestinal adverse drug reactions and cyclooxygenase-2 inhibitors (celecoxib and rofecoxib): a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2004;60(9):673-7.

52. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and Erectile Dysfunction: Results of a Case/Non-Case Study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf.* juill 2009;32(7):591-7.
53. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2017;234(20):3075-81.
54. Ado Moumouni AN, Robin P, Hillaire-Buys D, Faillie J-L. SGLT-2 inhibitors and ketoacidosis: a disproportionality analysis in the World Health Organization's adverse drug reactions database. *Fundam Clin Pharmacol.* avr 2018;32(2):216-26.
55. Montastruc F, Benevent J, Rousseau V, Chebane L, Bondon-Guitton E, Durrieu G, et al. Statins and diabetes: is there any difference between the different statins? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2017;26(10):1296-7.
56. Montastruc F, Benevent J, Rousseau V, Durrieu G, Sommet A, Montastruc J-L. Risk of diabetes with fibrates and statins: a pharmacoepidemiological study in VigiBase[®]. *Fundam Clin Pharmacol.* févr 2019;33(1):108-12.
57. Hook EB, Regal RR. Capture-Recapture Methods in Epidemiology: Methods and Limitations. *Epidemiol Rev.* 1995;17(2):243-64.
58. Wittes J, Sidel VW. A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research. *J Chronic Dis.* août 1968;21(5):287-301.
59. Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* août 2006;62(2):225-31.
60. Jackson G, Wright C, Thornley S, Taylor WJ, Te Karu L, Gow PJ, et al. Potential unmet need for gout diagnosis and treatment: capture-recapture analysis of a national administrative dataset. *Rheumatology.* 1 oct 2012;51(10):1820-4.
61. Ramos PL, Sousa I, Santana R, Morgan WH, Gordon K, Crewe J, et al. A Review of Capture-recapture Methods and Its Possibilities in Ophthalmology and Vision Sciences. *Ophthalmic Epidemiol.* 3 juill 2020;27(4):310-24.
62. Verstraeten T. Enhancing Vaccine Safety Surveillance: A Capture-Recapture Analysis

of Intussusception after Rotavirus Vaccination. *Am J Epidemiol.* 1 déc 2001;154(11):1006-12.

63. Rolland A-L, Garnier A-S, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Study from the French Medical Administrative and the French National Pharmacovigilance Databases Using Capture-Recapture Method. *J Clin Med.* 6 janv 2021;10(2):168.

64. Iyngkaran P, Liew D, McDonald P, C. Thomas M, Reid C, Chew D, et al. Phase 4 Studies in Heart Failure - What is Done and What is Needed? *Curr Cardiol Rev.* 15 juill 2016;12(3):216-30.

65. Bégau B, Dangoumau J. [Pharmacoepidemiology: definitions, problems, methodology]. *Thérapie.* févr 2000;55(1):113-7.

66. Montastruc J-L, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Thérapies.* avr 2019;74(2):169-74.

67. Hennessy S. Use of Health Care Databases in Pharmacoepidemiology. *Basic HTMLent Glyphamp Asciiamp Clin Pharmacol HTMLent Glyphamp Asciiamp Toxicol.* mars 2006;98(3):311-3.

68. Accueil | SNDS [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>

69. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2017;26(8):954-62.

70. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne.* juin 2015;36(6):411-7.

71. Covid-19 : efficacité vaccinale [Internet]. EPI-PHARE. 2021 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact-vaccination-covid-octobre-2021/>

72. Information de sécurité - Vaccins à ARNm contre la COVID-19 Com - ANSM [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de->

securite/vaccins-a-arnm-contre-la-covid-19-cominarty-et-spikevax-risque-de-myocardite-et-de-pericardite

73. Myocardite et péricardite après la vaccination Covid-19 [Internet]. EPI-PHARE. 2021 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19/>
74. de la Fuente V, Saudan P, Stucker F. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë acquise dans la communauté. *Rev Med Suisse*. 2014;10(419):470-3.
75. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. mars 2008;73(5):538-46.
76. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
77. Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
78. Perrouin-Verbe M-A, Phé V. Chapitre 21 - Insuffisance rénale aiguë – Anurie [Internet]. 2016 [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formationen/formation-initiale/referentiel-du-college/insuffisance-renale-aigue-anurie.html>
79. Ponte B, Patrick Saudan. L'insuffisance rénale aiguë en 2008 [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-147/l-insuffisance-renale-aigue-en-2008>
80. Lameire N, Vanbiesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *The Lancet*. 29 janv 2005;365(9457):417-30.
81. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 14 mai 2016;387(10032):2017-25.
82. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. sept 2013;8(9):1482-93.

83. Insuffisance rénale [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>
84. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 17 août 2005;294(7):813-8.
85. Jacobs F, Brivet F. Épidémiologie et pronostic des insuffisances rénales aiguës en réanimation. *Réanimation*. oct 2005;14(6):472-82.
86. Labetoulle M. [Iatrogeny: how prevalent is it, why, and how can it be reduced?]. *J Fr Ophtalmol*. janv 2009;32(1):79-82.
87. Queneau P, Grandmottet P. Prévention de la iatrogénie évitable : le devoir de vigilance. *Presse Med*. 27^e éd. 1998;1280-2.
88. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, the EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. févr 2015;29(1):106-11.
89. Laroche ML, Polard E, Gautier S, Lebrun-Vignes B, Faillie J-L, Chouchana L, et al. Oral Communication Abstracts CO-009: Epidemiology of hospitalization due to adverse drug reactions in France: The IATROSTAT study. *Fundam Clin Pharmacol*. juin 2021;35(S1):14-46.
90. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database: Drug-induced acute kidney injury. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2017;83(6):1341-9.
91. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. oct 2015;31(4):675-84.
92. Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world: *Curr Opin Crit Care*. déc 2006;12(6):538-43.
93. Khajavi Rad A, Mohebbati R, Hosseinian S. Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants. *Iran J Kidney Dis*. mai 2017;11(3):169-79.

94. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:1-15.
95. Ghane ShahrbaF F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Ren Inj Prev.* 1 sept 2015;4(3):57-60.
96. Handler SM, Cheung PW, Culley CM, Perera S, Kane-Gill SL, Kellum JA, et al. Determining the Incidence of Drug-Associated Acute Kidney Injury in Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc.* oct 2014;15(10):719-24.
97. Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function - the « triple whammy ». *Br J Clin Pharmacol.* févr 2005;59(2):239-43.
98. Perazella MA. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care.* déc 2019;25(6):550-7.
99. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab.* 9 juill 2018;19(7):559-67.
100. Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *Int J Mol Sci.* 6 juin 2021;22(11):6109.
101. Perazella MA, Luciano RL. Review of select causes of drug-induced AKI. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 4 juill 2015;8(4):367-71.
102. Fu R, Tajima S, Suetsugu K, Watanabe H, Egashira N, Masuda S. Biomarkers for individualized dosage adjustments in immunosuppressive therapy using calcineurin inhibitors after organ transplantation. *Acta Pharmacol Sin.* févr 2019;40(2):151-9.
103. So A. Avancées récentes dans la physiopathologie de l'hyperuricémie et de la goutte. *Rev Med Suisse.* 2007;3:32128.
104. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2015;11(11):649-62.
105. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann*

Rheum Dis. janv 2017;76(1):29-42.

106. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res.* juin 2020;72(6):744-60.

107. Latourte A, Pascart T, Flipo R-M, Chalès G, Coblenz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. Recommandations 2020 de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la goutte : traitement des crises de goutte. *Rev Rhum.* oct 2020;87(5):324-31.

108. Dubois EA, Rissmann R, Cohen AF. Riloncept and canakinumab: New drug mechanisms. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2011;71(5):639-41.

109. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* oct 2012;64(10):1431-46.

110. Chen C, Lü J-M, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 17 juill 2016;22:2501-12.

111. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacol Rev.* mars 2006;58(1):87-114.

112. Sundy JS, Becker MA, Baraf HSB, Barkhuizen A, Moreland LW, Huang W, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: Results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2882-91.

113. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med.* 4 nov 2014;161(9):617.

114. Pea F. Pharmacology of Drugs for Hyperuricemia. In: Ronco C, Rodeghiero F, éditeurs. *Contributions to Nephrology* [Internet]. Basel: KARGER; 2004 [cité 3 sept 2019]. p. 35-46. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/82540>

115. Chung W-H, Chang W-C, Stocker SL, Juo C-G, Graham GG, Lee M-HH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact

of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis.* déc 2015;74(12):2157-64.

116. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. *Am J Med.* janv 1984;76(1):47-56.

117. Kamel B, Graham GG, Williams KM, Pile KD, Day RO. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet.* mai 2017;56(5):459-75.

118. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.

119. Becker MA, Schumacher HR, MacDONALD PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical Efficacy and Safety of Successful Longterm Urate Lowering with Febuxostat or Allopurinol in Subjects with Gout. *J Rheumatol.* juin 2009;36(6):1273-82.

120. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 15 nov 2008;59(11):1540-8.

121. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of Renal Function during Gout Treatment with Febuxostat: A Quantitative Study. *Postgrad Med.* janv 2013;125(1):106-14.

122. Saag KG, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Kisfalvi K, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat Extended and Immediate Release in Patients With Gout and Renal Impairment: A Phase III Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* janv 2019;71(1):143-53.

123. Kim S-H, Lee S-Y, Kim J-M, Son C-N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med.* 1 juill 2020;35(4):998-1003.

124. Badve SV, Pascoe EM, Tikunov A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 25 juin 2020;382(26):2504-13.

125. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 25 juin 2020;382(26):2493-503.
126. Farquhar H, Vargas-Santos AB, Pisaniello HL, Fisher M, Hill C, Gaffo AL, et al. Efficacy and safety of urate-lowering therapy in people with kidney impairment: a GCAN-initiated literature review. *Rheumatol Adv Pract*. 22 janv 2021;5(1):rkaa073.
127. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med*. 3 juill 2014;371(1):58-66.
128. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol*. août 2015;26(8):1765-76.
129. He L, Wei Q, Liu J, Yi M, Liu Y, Liu H, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney Int*. nov 2017;92(5):1071-83.
130. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs Aging*. oct 2017;34(10):729-41.
131. Rosner MH. Acute Kidney Injury in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. août 2013;29(3):565-78.
132. Foley RJ, Weinman EJ. Urate Nephropathy. *Am J Med Sci*. déc 1984;288(5):208-11.
133. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort: Adequacy of drug prescriptions in CKD patients. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2018;84(12):2811-23.
134. Esposito AJ, Murphy RC, Toukatly MN, Amro OW, Kestenbaum BR, Najafian B. Acute kidney injury in allopurinol-induced DRESS syndrome: a case report of concurrent tubulointerstitial nephritis and kidney-limited necrotizing vasculitis. *Clin Nephrol*. 1 juin 2017;87(06):316-9.
135. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

136. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber Effect Using Postmarketing Adverse Event Reports Voluntarily Submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*. juin 2004;24(6):743-9.
137. Wallenstein EJ, Fife D. Temporal Patterns of NSAID Spontaneous Adverse Event Reports: The Weber Effect Revisited. *Drug Saf*. 2001;24(3):233-7.
138. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database: Commentary. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2011;72(6):905-8.
139. Pariente A, Didossier M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. nov 2010;19(11):1166-71.
140. Iezzoni LI. Assessing quality using administrative data. *Ann Intern Med*. 15 oct 1997;127(8 Pt 2):666-74.
141. de Léotoing L, Barbier F, Dinh A, Breilh D, Chaize G, Vainchtock A, et al. French hospital discharge database (PMSI) and bacterial resistance: Is coding adapted to hospital epidemiology? *Med Mal Infect*. oct 2018;48(7):465-73.
142. Grodner C, Sbidian E, Weill A, Mezzarobba M. Epidemiologic study in a real-world analysis of patients with treatment for psoriasis in the French national health insurance database. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. févr 2021;35(2):411-6.
143. D'Arienzo D, Hessey E, Ali R, Perreault S, Samuel S, Roy L, et al. A Validation Study of Administrative Health Care Data to Detect Acute Kidney Injury in the Pediatric Intensive Care Unit. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6:2054358119827525.
144. Wynia MK, Cummins DS, VanGeest JB, Wilson IB. Physician Manipulation of Reimbursement Rules for Patients: Between a Rock and a Hard Place. *JAMA*. 12 avr 2000;283(14):1858.
145. Joos C, Lawrence K, Jones AE, Johnson SA, Witt DM. Accuracy of ICD-10 codes for identifying hospitalizations for acute anticoagulation therapy-related bleeding events. *Thromb Res*. sept 2019;181:71-6.
146. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison

of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists: A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study. *Circulation*. 29 sept 2015;132(13):1252-60.

147. Osmont M-N, Cuggia M, Polard E, Riou C, Balusson F, Oger E. Utilisation du PMSI pour la détection d'effets indésirables médicamenteux. *Therapies*. juill 2013;68(4):285-95.

148. Aid Mellouk K, Soulaymani A, Gao F, Astagneau P, Misset B. Infectious complications of endoarterial interventional radiology: protocol for an observational study of a longitudinal national cohort of patients assessed in the French hospital discharge database (MOEVA study). *BMJ Open*. 3 juin 2019;9(6):e024181.

149. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore)*. mars 2017;96(12):e6189.

150. Grams ME, Waikar SS, MacMahon B, Whelton S, Ballew SH, Coresh J. Performance and limitations of administrative data in the identification of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. avr 2014;9(4):682-9.

151. Hwang YJ, Shariff SZ, Gandhi S, Wald R, Clark E, Fleet JL, et al. Validity of the International Classification of Diseases, Tenth Revision code for acute kidney injury in elderly patients at presentation to the emergency department and at hospital admission. *BMJ Open*. 2012;2(6).

152. Molnar AO, van Walraven C, McArthur E, Fergusson D, Garg AX, Knoll G. Validation of administrative database codes for acute kidney injury in kidney transplant recipients. *Can J Kidney Health Dis*. 2016;3:18.

153. Stojanović M, Andjelković Apostolović M, Apostolović M, Stojanović D, Milosević Z, Ignjatović A, et al. Understanding sensitivity, specificity and predictive values. *Vojnosanit Pregl*. nov 2014;71(11):1062-5.

154. Vlasschaert MEO, Bejaimal SAD, Hackam DG, Quinn R, Cuerden MS, Oliver MJ, et al. Validity of administrative database coding for kidney disease: a systematic review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. janv 2011;57(1):29-43.

155. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *The Lancet*. juin 2015;385(9987):2616-43.
156. Nie S, Feng Z, Tang L, Wang X, He Y, Fang J, et al. Risk Factor Analysis for AKI Including Laboratory Indicators: a Nationwide Multicenter Study of Hospitalized Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(5):761-73.
157. Thakar CV, Liangos O, Yared J-P, Nelson D, Piedmonte MR, Hariachar S, et al. ARF after open-heart surgery: influence of gender and race. *Am J Kidney Dis*. avr 2003;41(4):742-51.
158. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. oct 2004;44(7):1393-9.
159. Smith CR, Moore RD, Lietman PS. Studies of Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. nov 1986;8(5):308-13.
160. Jiang W, Teng J, Xu J, Shen B, Wang Y, Fang Y, et al. Dynamic Predictive Scores for Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *J Am Heart Assoc*. 4 août 2016;5(8):e003754.
161. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and Mortality of Acute Renal Failure in Medicare Beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*. avr 2006;17(4):1135-42.
162. Robert L, Ficheur G, Gautier S, Servais A, Luyckx M, Soula J, et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury Induced By Drugs In Older Patients: A Multifactorial Event. *Clin Interv Aging*. déc 2019;Volume 14:2105-13.
163. 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.
164. 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.* déc 2017;18(1):380.

165. Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* juill 2009;4(7):1275-83.

166. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapies.* janv 2005;60(1):39-45.

167. Laville SM, Gras-Champel V, Moragny J, Metzger M, Jacquelinet C, Combe C, et al. Adverse Drug Reactions in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 août 2020;15(8):1090-102.

168. 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.* août 1990;228(2):83-90.

169. Khan LM, Al-Harthi SE, Osman A-MM, Sattar MAAA, Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J.* juill 2016;24(4):485-93.

170. Liu C, Yan S, Wang Y, Wang J, Fu X, Song H, et al. Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Kidney Dis.* 30 sept 2020;1-13.

171. Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* juill 2007;72(2):208-12.

172. 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: Challenge of CA-AKI in primary care. *Nephrology.* sept 2016;21(9):729-35.

173. Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, Deo D, Brier ME, McLeish KR. Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury: Community-acquired acute kidney injury. *Nephrology.* mars 2013;18(3):183-7.

174. 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.

175. 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.

176. Talabani B, Zouwail S, Pyart RD, Meran S, Riley SG, Phillips AO. Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury: Community-acquired AKI. *Nephrology*. mai 2014;19(5):282-7.

177. Khalili H, Bairami S, Kargar M. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med Iran*. 2013;51(12):871-8.

178. Wu X, Zhang W, Ren H, Chen X, Xie J, Chen N. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail*. août 2014;36(7):1051-5.

179. Osmont M-N, Degremont A, Jantzem H, Audouard-Marzin Y, Lalanne S, Carlhant-Kowalski D, et al. Hospital databases for the identification of adverse drug reactions: A 2-year multicentre study in 9 French general hospitals. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2021;87(2):471-82.

180. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*. 2 oct 2002;288(13):1588.

181. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.

182. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Doyle-Waters M, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. juin 2014;21(3):547-57.

183. Chun DS, Lund JL, Stürmer T. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 's special issue on validation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. févr 2019;28(2):123-5.

184. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, et al. Incidence and Costs of Adverse Drug Reactions During Hospitalisation: Computerised Monitoring Versus Stimulated Spontaneous Reporting. *Drug Saf*. 2000;22(2):161-9.

185. Rey A, Gras-Champel V, Balcaen T, Choukroun G, Masmoudi K, Liabeuf S. Use of a hospital administrative database to identify and characterize community-acquired, hospital-

acquired and drug-induced acute kidney injury. *J Nephrol* [Internet]. 7 oct 2021 [cité 2 nov 2021]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s40620-021-01174-z>

186. Angamo MT, Curtain CM, Chalmers L, Yilma D, Bereznicki L. Predictors of adverse drug reaction-related hospitalisation in Southwest Ethiopia: A prospective cross-sectional study. Ramagopalan SV, éditeur. *PLOS ONE*. 16 oct 2017;12(10):e0186631.

187. Jencks SF, Williams DK, Kay TL. Assessing hospital-associated deaths from discharge data. The role of length of stay and comorbidities. *JAMA*. 21 oct 1988;260(15):2240-6.

188. Jencks SF. Accuracy in recorded diagnoses. *JAMA*. 22 avr 1992;267(16):2238-9.

189. Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. [The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2002;50(2):219-32.

190. Rey A, Batteux B, Laville SM, Marienne J, Masmoudi K, Gras-Champel V, et al. Acute kidney injury associated with febuxostat and allopurinol: a post-marketing study. *Arthritis Res Ther*. déc 2019;21(1):229.

191. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2005;16(11):3365-70.

192. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. déc 2009;9(1):33.

193. CONSTANCES team, Zins M, Goldberg M. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol*. déc 2015;30(12):1317-28.

194. Entrepôts de données de santé : la CNIL lance une consultation publique sur un projet de référentiel | CNIL [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/entrepots-de-donnees-de-sante-la-cnil-lance-une-consultation-publique-sur-un-projet-de-referentiel>

195. projet-referentiel-entrepot-consultatoin_publicue.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/sites/default/files/atoms/files/projet-referentiel-entrepot-consultatoin_publicue.pdf

196. L'EDS | Entrepôt de Données de Santé [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://eds.aphp.fr/eds>
197. Diedisheim M, Dancoisne E, Gautier J-F, Larger E, Cosson E, Fève B, et al. Diabetes Increases Severe COVID-19 Outcomes Primarily in Younger Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 août 2021;106(9):e3364-8.
198. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol.* déc 2017;2(4):230-43.
199. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest.* févr 2010;137(2):263-72.
200. Abedi V, Goyal N, Tsivgoulis G, Hosseinichimeh N, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J, et al. Novel Screening Tool for Stroke Using Artificial Neural Network. *Stroke.* juin 2017;48(6):1678-81.
201. Leber A, Hontecillas R, Abedi V, Tubau-Juni N, Zoccoli-Rodriguez V, Stewart C, et al. Modeling new immunoregulatory therapeutics as antimicrobial alternatives for treating *Clostridium difficile* infection. *Artif Intell Med.* mai 2017;78:1-13.
202. Dossier thématique - COVID-19 - Dispositif de surveillance renf - ANSM [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-dispositif-de-surveillance-renforcee-des-vaccins>
203. Létinier L, Jouganous J, Benkebil M, Bel-Létoile A, Goehrs C, Singier A, et al. Artificial Intelligence for Unstructured Healthcare Data: Application to Coding of Patient Reporting of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* août 2021;110(2):392-400.
204. Goldberg M, Zins M. Le *Health Data Hub* (suite): Pourquoi? Comment? *médecine/sciences.* mars 2021;37(3):271-6.
205. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 10 avr 2014;370(15):1383-92.
206. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year

Study. *Circulation*. 12 juill 2011;124(2):164-74.

207. Kantor P. Foundations of statistical natural language processing. *Inf Retr*. 2001;4(1):80-1.

208. Kreimeyer K, Foster M, Pandey A, Arya N, Halford G, Jones SF, et al. Natural language processing systems for capturing and standardizing unstructured clinical information: A systematic review. *J Biomed Inform*. sept 2017;73:14-29.

209. Wu S, Roberts K, Datta S, Du J, Ji Z, Si Y, et al. Deep learning in clinical natural language processing: a methodical review. *J Am Med Inform Assoc*. 1 mars 2020;27(3):457-70.

210. Karimi YH, Blayney DW, Kurian AW, Shen J, Yamashita R, Rubin D, et al. Development and Use of Natural Language Processing for Identification of Distant Cancer Recurrence and Sites of Distant Recurrence Using Unstructured Electronic Health Record Data. *JCO Clin Cancer Inform*. avr 2021;(5):469-78.

211. Combes S, Bacry E, Fontbonne C. Health Data Hub ; plateforme des données de santé en France, application à l'oncologie radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2020;24(6-7):762-7.

212. Price WN, Cohen IG. Privacy in the age of medical big data. *Nat Med*. janv 2019;25(1):37-43.

213. Goldberg M, Zins M. *Le Health Data Hub* (fin): De multiples problèmes et des solutions alternatives ? *médecine/sciences*. mars 2021;37(3):277-81.

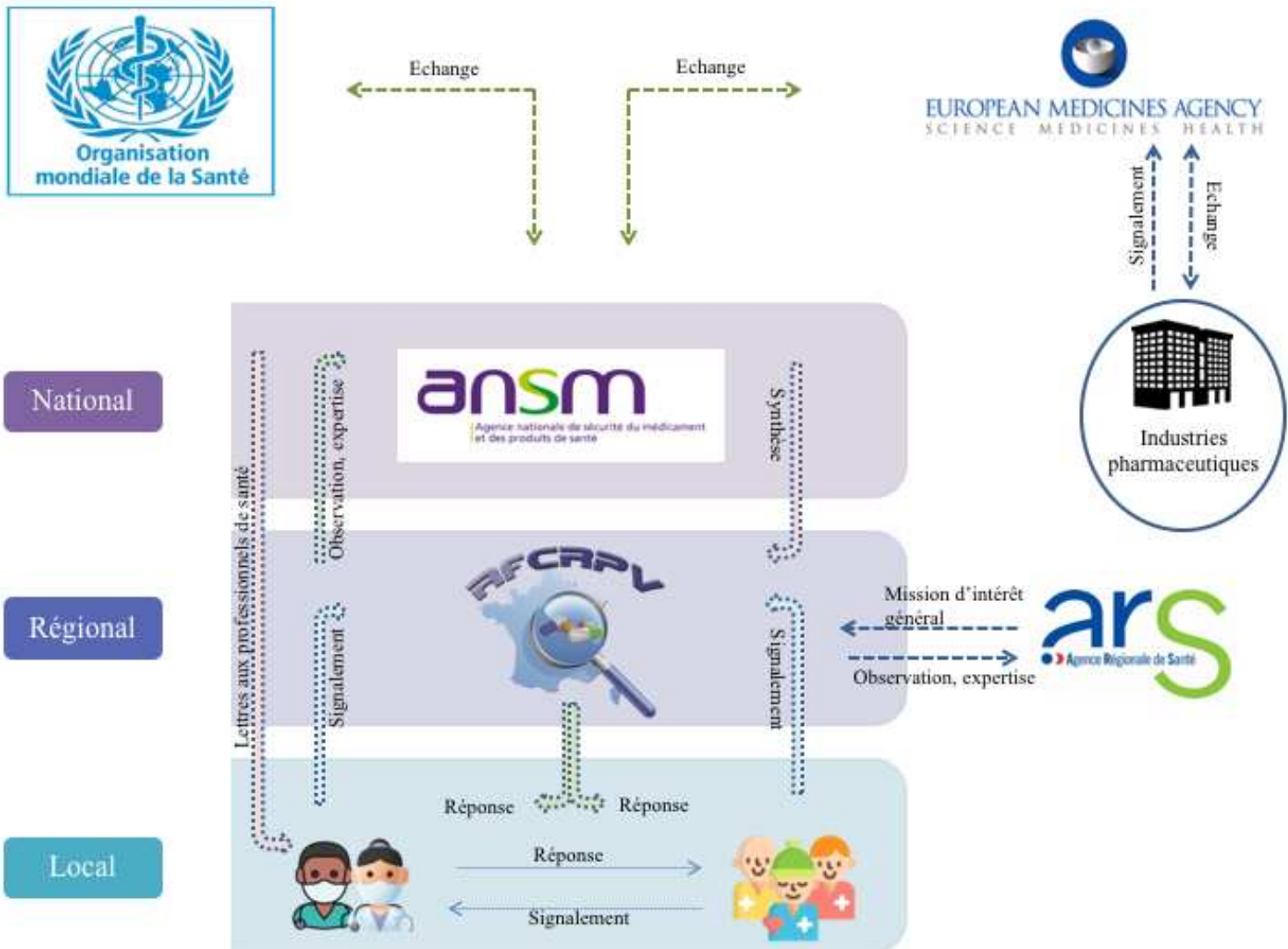
214. Le Conseil d'État demande au Health Data Hub des garanties supplémentaires pour limiter le risque de transfert vers les États-Unis | CNIL [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/le-conseil-detat-demande-au-health-data-hub-des-garanties-supplementaires>

215. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. juin 2009;53(6):961-73.

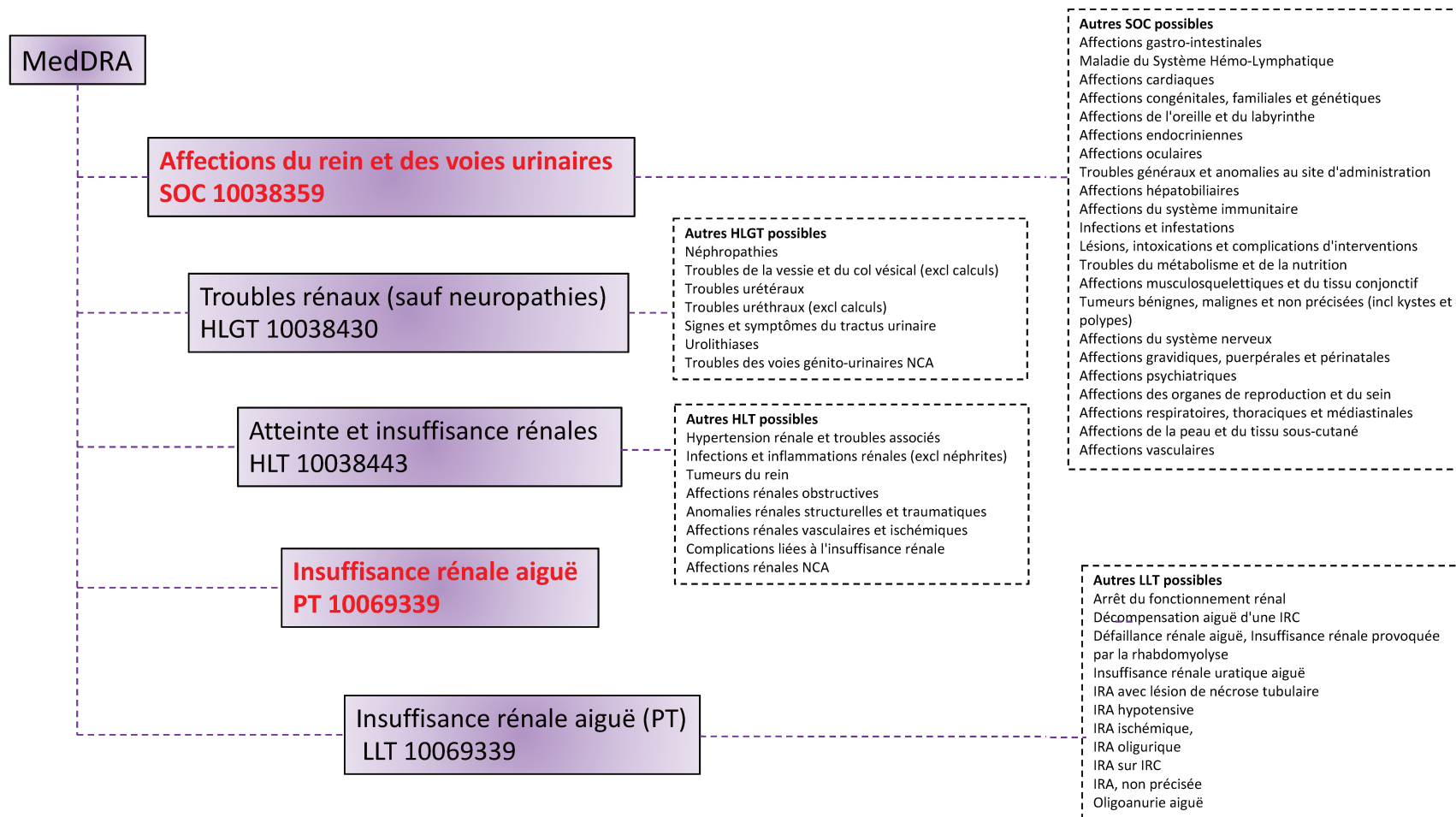
216. Insuffisance rénale aiguë selon MedDRA (PT) [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: https://www.sipg.sante.fr/thesaurus/CPT_nav.jsp?CptId=1622177

Annexes

Annexe 1 : Organisation des relations entre les différents protagonistes du système de pharmacovigilance



Annexe 2: Organisation MedDRA du PT « Insuffisance rénale aiguë » (216)*



*Excl, exclusion ; HLGT, High Level Group Term; HLT, High Level Term ; Incl, inclusion ; IRA, insuffisance rénale aiguë ; LLT, lowest level term; NCA, non classée ailleurs ; PT, preferred term ; SOC, system organ class

Annexe 3: Tables supplémentaires de l'article « Acute kidney injury associated with febuxostat and allopurinol: a postmarketing study »

Supplementary Table 1: MedDRA terms included in the standardized MedDRA query 'acute renal failure'

MedDRA terms	
Acute kidney injury	Hypercreatininaemia
Acute phosphate nephropathy	Hyponatriuria
Albuminuria	Intradialytic parenteral nutrition
Anuria	Kidney injury molecule-1
Azotaemia	Neonatal anuria
Blood creatinine abnormal	Nephritis
Blood creatinine increased	Nephropathy toxic
Blood urea abnormal	Oedema due to renal disease
Blood urea increased	Oliguria
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	Peritoneal dialysis
Continuous haemodiafiltration	Prerenal failure
Creatinine renal clearance abnormal	Protein urine present
Creatinine renal clearance decreased	Proteinuria
Creatinine urine abnormal	Renal failure
Creatinine urine decreased	Renal failure neonatal
Crystal nephropathy	Renal function test abnormal
Dialysis	Renal impairment
Foetal renal impairment (PT narrow)	Renal impairment neonatal
Fractional excretion of sodium	Renal transplant
Glomerular filtration rate abnormal	Renal tubular disorder
Glomerular filtration rate decreased	Renal tubular dysfunction
Haemodialysis	Renal tubular injury

Haemofiltration	Renal tubular necrosis
Tubulointerstitial nephritis	Urea renal clearance decreased
Urine output decreased	

Supplementary Table 2: Calculation of the reporting odds ratio (ROR).

	Number of cases of ARF	Number of other adverse drug reactions	Total
Studied drugs	a	b	a + b
Other drugs	c	d	c + d

a: the number of exposed cases (ARF with febuxostat or allopurinol); b: the number of exposed non-cases (all adverse drug reactions other than ARF with the studied drugs); c: the number of non-exposed cases (ARF with other drugs); d: the number of unexposed non-cases (all adverse drug reactions other than ARF with other drugs). Total number of adverse drug reactions reported between January 01, and December 31, 2018: a + b + c + d

Supplementary Table 3: Reporting odds ratios (ROR) for the risk of ARF induced by febuxostat and by allopurinol in overall population by year

Exposure	ARF	Non ARF	ROR	95% CI
Febuxostat				
By years				
2011	30	95	14.81	9.82-22.34
2012	22	112	10.72	6.79-16.95
2013	33	191	8.42	5.82-12.19
2014	39	371	6.14	4.41-8.54
2015	94	1,147	5.42	4.39-6.70
2016	38	407	6.14	4.40-8.56
2017	34	427	5.02	3.34-7.12
2018	19	377	3.46	2.18-5.49
Allopurinol				
By years				
2008	72	765	3.47	2.72-4.42
2009	46	1,034	1.73	1.29-2.33
2010	66	787	3.64	2.83-4.69
2011	114	1958	2.74	2.21-3.31
2012	16	1,150	3.05	2.37-3.92
2013	82	1,190	3.37	2.69-4.22
2014	164	2,544	3.78	3.23-4.43
2015	117	2,029	3.82	3.17-4.60
2016	95	2,841	2.20	1.79-2.70
2017	102	1,823	3.54	2.89-4.32
2018	86	1,601	3.70	2.97-4.60

Annexe 4: Supplementary materials de l'article « Community- and hospital-acquired drug-induced acute kidney injuries: aetiology and risk factors»

Supplementary method

Study design and population

The *Programme de médicalisation des systèmes d'information* (PMSI) is the French national hospital discharge summary database. It notably includes the hospital identifier, hospital stay start and end dates, and the diagnostic codes (a primary diagnosis, a related diagnosis, and up to 30 associated diagnoses, coded according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10)) [1]. We performed a single-centre, retrospective study ("IRA-PMSI") from January 1st, 2019, to June 30st, 2019, in Amiens Picardie University Hospital (Amiens, France).

The main inclusion criteria were age over 18 years and at least two available plasma creatinine measurements during the hospital stay, with a 1.5-fold increase or more. We excluded patients with a diagnosis of end stage renal disease (ESRD) requiring dialysis, kidney transplantation during the study period and postpartum AKI. This information was manually looked for in electronic medical records (EMR). Patients admitted through the hospital's emergency departments, in a long-term care unit and for laboratory tests only were also excluded because the ICD-10 codes for their stays were not available in the PMSI, and these data were necessary for our primary objectives which have already been published [2].

Definition of cases of AKI

All EMRs for hospitalized patients with AKI were manually reviewed and screened against the study's inclusion and exclusion criteria, as follows. Only one AKI per hospital stay was studied. If a patient had experienced several AKIs during a single hospital stay, only the first AKI to occur was selected for analysis. If a patient had more one hospital stay with an AKI, the stays were considered independently; the previous AKI was recorded as an history of AKI for the following episode. Indeed, the patient's comorbidities and the nature of the AKI tended to differ from one hospital stay to another

We built an algorithm to screen the EMRs and laboratory data for cases of CA-AKI and HA-AKI based on physician-diagnosed for AKI and then for an elevated plasma creatinine level (supplementary Figure 1). This approach ensured that we would not miss an AKI episode when a baseline creatinine value was missing (after measurement in a clinical laboratory outside hospital, for example), and is known to be highly specific for AKI [2]. For HA-AKI, the peak creatinine level measured during a hospital stay was used to define the presence or absence of AKI. If several baseline creatinine values were available, the most recent value was used. For CA-AKI, we accessed the patient's laboratory results: If creatinine measurements were available in the 7 days prior to hospital admission, they were considered to be the baseline measurements. If not, we looked for a creatinine baseline measurement in the previous EMRs (supplementary Figure 1).

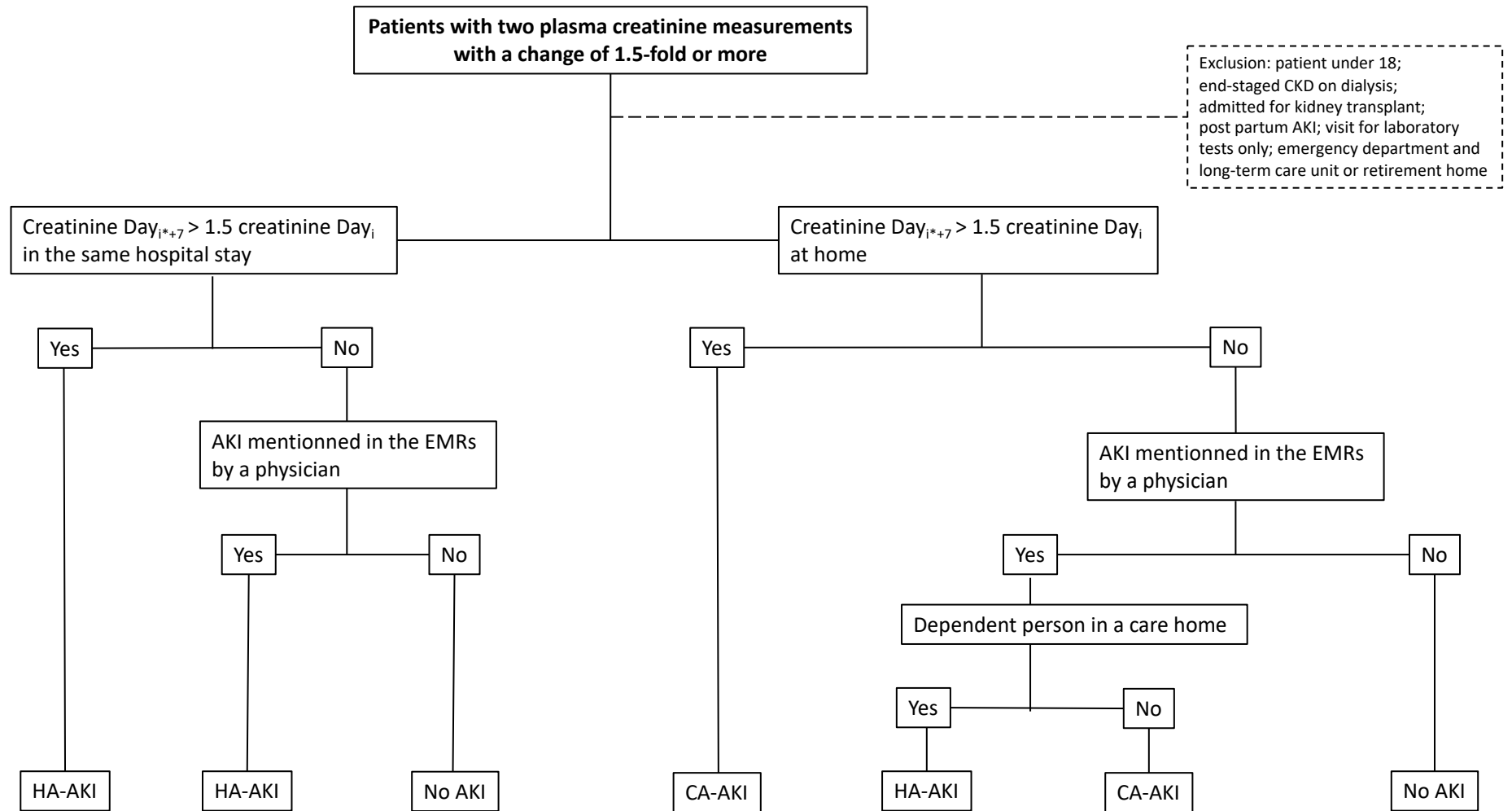
Urine output was not used as a criterion for AKI, since this variable was not available in the study database.

Plasma creatinine levels were measured using an Atellica® CH analyzer (Siemens Healthineers).

Bibliography

- [1] Boudemaghe T., Belhadj I. Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI). *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(2):392-392d.

- [2] Rey A., Gras-Champel V., Balcaen T., et al. Use of a hospital administrative database to identify and characterize community-acquired, hospital-acquired and drug-induced acute kidney injury. *J Nephrol*. Published online October 7, 2021.



*i: baseline creatinine measurement

Supplementary Figure 1: Algorithm for identifying cases of CA-AKI or HA-AKI

AKI: acute kidney injury; CA: community-acquired; CKD: chronic kidney disease; HA: hospital-acquired; EMR: electronic medical record.

Supplementary materials

Supplementary.T1: Distribution of the cohort sources

Type of review	Definition	N (%)
Laboratory values		
AKI _{cr}	AKI identified from the creatinine values, according to the KDIGO definition only	188 (12.1)
EMRs		
AKI _{EMR}	AKI identified by a physician from the EMRs only	515 (33.1)
Both reviews		
AKI	AKI identified from the creatinine values and the EMR	854 (54.8)

Supplementary.T2: Imputed antibacterial classes for drug-induced AKIs

Class	All drugs N=1009	Drugs in CA-AKI N= 464	Drugs in HA-AKI N= 545
Penicillin	25 (2.5)	3 (0.6)	22 (4.0)
Sulfamide antibacterials	13 (1.3)	4 (0.9)	9 (1.7)
Fluoroquinolone	11 (1.1)	1 (0.2)	10 (1.8)
Aminoglycoside	10 (1.0)	1 (0.2)	9 (1.7)
Cephalosporin	6 (0.6)	0 (0)	6 (1.1)
Glycopeptide	5 (0.5)	0 (0)	5 (0.9)
Oxazolidinone	4 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
Rifamycin	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.4)
Lincosamide	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.2)
Macrolide	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)
Tetracycline	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)

Supplementary.T3: Main imputed drugs for drug-induced AKIs in the overall study population

Drugs	N	%
	1009	
Furosemide	220	21.8
Spironolactone	58	5.8
Ramipril	51	5.1
Metformin	33	3.3
Perindopril	31	3.1
Hydrochlorothiazide	30	3.0
Candesartan	29	2.9
Contrast agents	28	2.8
Irbesartan	18	1.8
Valsartan	14	1.4
Trimethoprim- sulfamethoxazole	13	1.3

Annexe 5: Research paper en cours de soumission à the 30th European Conference on Information Systems (ECIS 2022)

Dans le cadre d'un partenariat entre l'école doctorale de l'Université de Picardie Jules Verne et l'Institut des Administrations des Entreprises d'Amiens, un master en Management des administrations d'entreprises a été effectuée parallèlement au déroulement de cette thèse. Il s'agit donc d'une formation annexe, ne faisant pas partie des travaux de thèse. Au cours de ce master, une étude qualitative en sciences de gestion des systèmes d'information a été réalisée et est actuellement en cours de soumission à la 30^{ème} conférence européenne des systèmes d'information (ECIS).

BUILDING TRUST IN ARTIFICIAL INTELLIGENCE: FINDINGS FROM HEALTHCARE ORGANIZATION

Research Paper

Dr. Amayelle Rey^{1,2}, Dr. Wafa Bouaynaya^{1,3}

1: Graduate School of Management, University of Picardy, AMIENS, France

2: MP3CV, University of Picardy, AMIENS, France

3: LEFMI, University of Picardy, Amiens, France

Abstract

Artificial intelligence has been applied to the diagnostic process, developing a treatment protocol, personalized medicine, and patient care. Physicians use second-order cognitive processes to control their reasoning while evaluating AI advice. Poor diagnostic decisions often result from deficiencies in the use of metacognitions related to decision-makers' reasoning (self-monitoring) and metacognitions related to the AI-based system (system monitoring). As a result, physicians fall for decisions based on beliefs rather than real data or seek out inappropriate superficial information. Bad diagnostic decisions are, therefore, linked to a lack of trust in AI. This article aims to understand how trust in AI is built among hospital practitioners. We conducted a 20-month ethnographic study in a medical research center where hospital practitioners daily use AI in their medical processes. Our results prove that trust around artificial intelligence is built through cognition and emotion. Factors like peer validation or social imagination play a role in building trust in AI.

Keywords: Artificial Intelligence, Cognitive Trust, Emotional Trust, Healthcare.

1 Introduction

The use of artificial intelligence (AI) in healthcare is on the rise. This is defined by using algorithms and software to approach human cognition to analyze complex medical data. The main objective of AI applications in healthcare is to analyze the relationships between treatments and patients' state of health. Artificial intelligence has been applied to the diagnostic process, developing a treatment protocol, personalized medicine, and patient care.

Interest in the applied healthcare AI industry has followed this trend. Big tech companies like Google and IBM and startups like Welltok and Ayasdi have also developed AI algorithms for healthcare. Medical institutions such as The Mayo Clinic, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, and Massachusetts General Hospital have developed AI algorithms for their services. The Radiological Society of North America Conference has directed much of its research into AI in imaging. Radiology is one of the specialties that has gained the most attention for AI. The ability to interpret imaging results can allow physicians to be helped to detect a tiny change in an image or something that a clinician may have accidentally missed.

However, AI is less transparent (Fazal et al., 2018), and its errors are less predictable compared to rule-based systems (Liberati et al., 2017). There is currently much research to improve AI technologies and debate their societal implications (Jiang et al., 2017; Cheng et al. 2016; Shen et al. 2019). Surprisingly, little effort is devoted to understanding how hospital practitioners' trust in AI is built. This is especially important as AI advice influences physicians' decision-making process (Burton et al. 2020; Jussupow et al., 2021). A study by Jussupow et al. (2021) of 80 physicians diagnosed cases of patients with an AI-based system showed that physicians use second-order cognitive processes to monitor and control their reasoning while evaluating AI advice. These cognitive processes determine whether physicians can take full advantage of AI. Specifically, poor diagnostic decisions often result from deficiencies in the use of metacognitions related to the decision makers' reasoning (self- monitoring) and metacognitions related to the AI-based system (system monitoring). As a result, doctors either fall for decisions based on beliefs rather than real data or search for inappropriate superficial information. This study offers a first perspective on the metacognitive mechanisms that decision-makers use to evaluate system advice but does not understand how trust in AI is built among hospital practitioners. Our goal is to answer this research question.

2 Conceptual Background

In our first part of the article, we will define a theoretical framework for the use of artificial intelligence in the health sector. It is also important to come back to the notion of trust and how to deal with artificial intelligence. This theoretical framework will allow us to determine the gap in the literature to ask our research question.

2.1 *Use of Artificial Intelligence in Healthcare*

Artificial intelligence (AI) is a core of many fields such as law, industry, commerce, or transport to innovate faster than ever. It is defined as a machine's ability to perform cognitive functions that we associate with human minds, such as perceiving, reasoning, learning, and problem-solving (Rai et al., 2019).

The most dynamic discipline eager to benefit from AI is healthcare, mainly because it increases learning capacity and provides a decision support system at scales that transform the healthcare future (Noorbakhsh-Sabet et al., 2019). The increasing availability of healthcare data and the rapid development of big data analytic methods have made possible AI applications in healthcare (Jiang et al., 2017). Noorbakhsh-Sabet et al. (2019) have described the different applications of AI in this specific field: it includes clinical applications (such as disease prediction and diagnosis or treatment effectiveness and outcome prediction), translational application (for drug discovery and repurposing or clinical trial and in silico clinical trials) and public health relevance (epidemic outbreak prediction). All these applications are made possible thanks to machine learning methods (ML), including deep learning and natural language processing (NLP) methods (Jiang, 2017; Noorbakhsh-Sabet, 2019).

AI utilizes large datasets to identify interaction patterns among variables by constructing algorithms. By learning the own associations of patients' data, AI allows computers to make predictions. Using multiple layers of artificial neuronal networks, deep learning, as a subset of machine learning, mimics the human brain's operations and generates automated predictions from training datasets. The goal is to estimate the weights through input and outcome data to minimize the average error between the outcome and their predictions (Goodfellow, 2016). For example, recent research at Massachusetts General Hospital has just shown how the use of artificial neuronal networks could ultimately transform the management of anesthesia during medical operations (Schamberg et al., 2020).

Artificial intelligence can also manifest itself through neuro-linguistic programming (NLP methods). NLP methods transform these incomprehensible data into comprehensible ones for a computer program (Kantor, 1999). NLP methods extract information from unstructured data such as clinical notes or medical journals to supplement structured medical data. These possible applications of AI in the field of health care make it possible to improve the decision-making of hospital practitioners and, consequently, the quality of care for patients. And yet, AI needs to be used to show its potential. Including AI technology in clinical practice creates new challenges. Although AI systems have reached high levels of accuracy, they are not without errors mainly because they are based on statistical data patterns rather than explicit human expertise. These errors have been described by Jussupow et al. (2021). For example, AI-based systems can display racist and sexist decision schemes because of distortions in training data (Kirkpatrick 2016). Identifying incorrect assessments of AI systems is also inherently difficult due to their technological properties. Another example is the application of AI systems in radiology. They rely on deep learning algorithms to offer diagnostic advice based on imaging data, which is less transparent than the logic of traditional rule-based systems (Jiang et al. 2017). They provide solely the results of their analysis, while the reasoning remains a black box (Fazal et al. 2018). Physicians can't follow AI advice without scrutiny and therefore they don't benefit from AI potential. If physicians can't trust the accuracy of AI devices, how can they have enough confidence to use it? It remains to be understood how hospital practitioners build their trust in AI.

2.2 *Trust in artificial intelligence*

Trust is a complex notion, which many different sciences try to explain. It can be emphasized as the elementary virtue of all social life. It allows anticipation of actions and reactions between human beings in a world of uncertainty and interdependence (Cook, 2001). Through this socialization process, trust reduces this uncertainty. Doing so, trust becomes an intermediate state between knowing and not knowing (Littlewood, 2007), creating a link between risk and acceptance of this risk.

Trust is a fragile concept because its essence is about the willingness to be vulnerable to another person's actions (Hengstler 2016; Paul and McDaniel, 2004). The construction of trust rests on several steps (Bönke, 2012). First, there is an advance trust based on trust propensity. This is also named the initial trust (McKnight et al., 2002). This advanced trust will generate natural interactions. The more interactions it will be between the different stakeholders, the more the trust could strengthen itself. Second, trust needs a strong belief in others 'competence and other's integrity. If a disappointment occurs, trust will be tainted, and damages could be insurmountable. To not end up so, interactions have to be able to fulfill expectations. Finally, trust needs an acceptable tolerance of the degree of mistakes that could emerge from these interactions.

Trust is a non-natural notion developed in participatory management (Heckscher, 1995; Stern and Coleman, 2015). It has imposed itself as a control and structure mechanism to consider employees' autonomy and multiplication of interactions. There is here again the importance of trust between different actors.

This is obvious and now necessary that interactions between AI and healthcare professionals will grow faster and faster. An analogy between human beings' interactions and these can be made. If we define AI as an actor, trust is necessary to connect users and AI. Without trust, there will be no use since no structuring control mechanism will reassure him about the AI results. As social trust has a global impact on how members of society trade, communicate, and how consumers accept new technologies or industries (Fen et al., 2018), trust in technology can fulfill this building role because trust in the human element might transfer to trust in technology. Trust in technology is defined as "a belief that certain technology can perform as intended in the situation where negative results are possible" (McKnight et al., 2011)

The interest of AI and information technology (IT) in building trust is already studied (Bönke, 2012). The authors suggested that IT systems could help recognize risks in relationships and support efforts to maintain them.

Legendre et al. (2012) tried to explain the trust relationship between health professionals and patients and highlighted their impossibility to translate, in critical situations, the private thoughts of respondents, leading to a gap between what people write and what they said in an interview semi- directive.

Initial trust in new technologies is important because perceptions of risk must be overcome to create a willingness to use the technologies (McKnight et al., 2002, Hengstler 2016). Hengstler et al. (2016) drew an analogy from human social interaction to understand the trust relationship between humans and automation. This interaction seems to be mediated by three components: predictability (anticipation), dependability (consistency), and faith (support). They concluded that cognitive compatibility, trialability, usability, operational security, and data security are decisive factors promoting the performance dimension of trust in technology. AI technology is only truly effective when it takes over some degree of control from the user (Hengstler et al., 2016; Jussupow et al., 2021), but a delegation of control doesn't counterbalance flawed technology (Liberati et al., 2017; Fazal et al., 2018).

Other authors have defined different predictors of the building of trust in technologies: experience, understandability, and observability (Rogers, 2010). Understand machine's motives thanks to transparent algorithms and functional logic is a sinequanone condition to strengthen the trust (Lee and See, 2004). For example, by using NLP, Castro et al. (2017) classified the regular patients and the patients with cerebral, with 95% and 86% accuracy rates on the training and validation samples. Then, users know exactly what he expects from AI and degree of error granted. Cha et al. (2021) were

interested in three players to define trust in technology: providers, the platform company, and users. Counterparty recognition is a vital factor that can reduce uncertainty when users experience technology.

In information systems, trust is defined through trust beliefs, i.e. the cognitive beliefs of the fiduciary resulting from the fiduciary attribution process. The concept of trust beliefs is articulated with cognitive trust (McKnight et al., 2002). It is the theoretical perspective to view trust as the rational choice of a fiduciary. The choice is motivated by a conscious calculation of the benefits. However, without emotional trust, cognitive trust is insufficient to account for how people make decisions about trust or not (Komiak and Benbasat, 2006). In our empirical study, we consider trust as a construct of cognitive trust and emotional trust. Indeed, two forms of trust exist in literature: cognitive trust and affective trust (e.g., McAllister, 1995). Cognitive trust refers to the rational evaluation of whether the other party to an exchange is trustworthy based on the knowledge and information regarding its ability, professionalism, and reliability (McAllister, 1995; Schaubroeck et al., 2011). Affective trust refers to the emotional bonds or connections with the party to the exchange that are grounded in the care and concern that it demonstrates.

There is currently much research to improve AI technologies and debate their societal implications (Jiang et al., 2017; Cheng et al. 2016; Shen et al. 2019). Surprisingly, little effort is devoted to understanding how hospital practitioners' trust in AI is built. This is especially important as AI advice influences physicians' decision-making process (Burton et al.2020; Jussupow et al., 2021). A study by Jussupow et al. (2021) of 80 physicians diagnosed cases of patients with an AI-based system showed that physicians use second-order cognitive processes to monitor and control their reasoning while evaluating AI advice. These cognitive processes determine whether physicians can take full advantage of AI. Specifically, poor diagnostic decisions often result from deficiencies in the use of metacognitions related to the decision makers' reasoning (self-monitoring) and metacognitions related to the AI-based system (system monitoring). As a result, doctors either fall for decisions based on beliefs rather than real data or search for inappropriate superficial information. This study offers a first perspective on the metacognitive mechanisms that decision-makers use to evaluate system advice but does not understand how trust in AI is built among hospital practitioners. Our goal is to answer this research question.

3 Research Methodology

We conducted an ethnography for 20 months in a French academic hospital. This study aims to understand how hospital staff, especially pharmacists, build their trust in artificial intelligence. We carried out our study within Amiens-Picardy University Hospital (France). In this part of the paper, we will explain our approach to collecting and analyzing data.

3.1 Data Collection

An ethnographic study based on participant observation, as well as semi-structured interviews, was launched between February 2020 and October 2021 within the University Health Research Center. The Research Center is based at the Amiens-Picardie hospital. It hosts several units dedicated to applied medical research, such as the Functional Neurosciences and Pathologies Laboratory of the unit for the simplification of care for complex patients. The majority of research units test medical processes based on artificial intelligence.

The initial idea for the project came from the use of artificial intelligence for a doctoral thesis in pharmacology. The subject is supported by the Pharmacology research unit. The objective is to mobilize

existing data in open databases, such as the world pharmacovigilance database of the World Health Organization, VigiBase, or the program for the medicalization of information systems (PMSI) at the aid of artificial intelligence for the identification of drugs potentially contributing to acute renal failure. A Ph.D. student in pharmacology, with a double course in management, has been recruited for the project since October 2018. The Ph.D. student is in charge of carrying out this ethnographic study from February 2020.

The Ph.D. student conducted participant observations as a member of the Pharmacology research unit. She used an artificial intelligence-based solution for her research and observed the same solution being used by her colleagues. A few weeks later, the observations were extended to other research units at the university health center. Several different artificial intelligence devices are used by other researchers at the center, such as robots for surgery.

Between February 2020 and October 2021, several notes were taken following observations and feedback. Eighteen semi-structured interviews were conducted with several hospital practitioner-researchers from the health research center. Each interview lasted between 1 hour and 1 hour 30 minutes. The interviewers were all originally trained as pharmacists but they have different backgrounds as hospital practitioners: Some others are general practitioners or rheumatologists. Others are researchers in cardiovascular disease or toxicology. Two interviewers had managerial administrative responsibilities. The age range of those interviewed varies between 26 years and 59 years, with an average age of 33 years.

3.2 *Data Analysis*

We took an abductive approach to analyze the data set: note-taking following participant observation and interview transcripts. Indeed, the research question emerged following several weeks of observation of practices related to the adoption of AI in the health research center. The reluctance and criticism submitted by hospital practitioners concerning technologies that seem to meet the expected functionalities have led us to questions regarding the trust placed in AI. The reluctance towards AI is a definite effect. Confidence in AI is a likely cause of this reluctance. To arrive at plausible statements, we made several trips back and forth between the literature review and the field.

To examine the data, we performed thematic analysis through iterative two-round manual coding (Saldaña, 2021). Two coders activated transcriptions for the first time to achieve open coding. This first coding aims to identify first-order concepts. He brought to light concepts of formal abstraction such as risk, familiarity, or reproducibility. We compared these concepts to the literature to report valid arguments to them. Subsequently, we produced a second-order code to identify the emerging themes by grouping the concepts of the first coding. It is a second-degree abstraction. These second- rate themes have been used to understand building the confidence of hospital practitioners.

4 **Discussion**

The Pharmacology research unit called on a local start-up specializing in automatic medical language processing. The proposed artificial intelligence solution makes it possible to structure drug information and make it easily searchable through a search engine allowing healthcare professionals to ask a question to instantly obtain the most relevant extracts that answer it. Note the name of the solution “PS”.

Our doctoral student in pharmacology used the "PS" solution for several months to conduct her research on acute renal failure. Although the solution appeared to work, the entire research unit team was reluctant to use it and expressed doubts about the relevance of the results.

By extending the observations to other research units in the hospital center, reluctance towards AI is confirmed although the tools used are different. No tool malfunction has been reported. But misdiagnoses are sometimes reported as a result of shortcomings in use related to the AI-based system. We already know that physicians use second-order cognitive processes to monitor and control their reasoning while evaluating AI advice (Jussupow et al., 2021). Indeed, poor diagnostic decisions often result from deficiencies in the use of metacognitions related to decision makers' reasoning (self-monitoring) and metacognitions related to the AI-based system (system monitoring). As a result, physicians fall into the trap of making decisions based on beliefs rather than real data or seeking out inappropriate superficial information.

To better understand these beliefs, we looked at the emotional trust and cognitive trust placed by healthcare professionals in AI. Our analysis of interviews with healthcare professionals revealed several factors influencing trust in AI and its results, which revolve around these two notions of trust. The various factors revolve around these two notions, sometimes in parallel and sometimes jointly.

4.1 Cognitive trust

Trust in AI seems to have one of its sources in cognitive trust: a rational, constructed, and explicit trust. When healthcare professionals were asked what builds trust between human beings, the notion of proof came up regularly.

“Strong track records are needed to trust someone, for example, if I know the person has never lied to me. If this is a new person, nothing will put me at ease. You have to prove yourself.” (P1)

The proof is here defined by the connotation of worth but is not sufficient to establish cognitive confidence. A clear and precise argument also seems necessary. The proof seems to have two dimensions: evidence in action, showing one's worth, and inaction to show one's knowledge. This duality of proof would be involved in the strength of cognitive trust. When healthcare professionals were asked about trust in AI, the analogy between trust between human beings and between AI and human beings can be drawn. A need for a persuasive speech emerges.

“It is necessary that the person has a minimum of knowledge [to be trusted], that the answer is constructed and supported by knowledge.” (P5)

Interviews identified several factors feeding this cognitive trust in AI in the healthcare field: peer review, AI assimilation, and expectations for a medical process.

4.1.1 Peer review

A recurrent theme across healthcare professionals answers involving cognitive trust was the need for peer review. Collective activity of researchers in their field, who critically judge AI and repeatedly use it, assures the perceived quality of AI (and its results) and its usefulness. Peer review ensures the integrity of the AI. Scientific communities trust peer review to uphold shared values of rigor, ethics, originality, and analysis and rely on it to establish shared knowledge. Therefore, peer review in itself represents evidence and builds cognitive trust in AI:

“The effect of notoriety will help me to trust AI. If someone well-known talks about it, I will trust him. Recognition of the tool by my peers would increase my trust.” (P3)

Peer evaluation also allows having a network of professionals who have already tested this tool. The assurance of contacting someone who has already used AI seems to fuel trust in this AI technology.

“In front of a new device, I'm already going to contact the designers and then try to see if other people have already used it, for example my colleagues, or if there are publications on it, or a frequently asked question... Contact these people to see problems that they could have met.” (P11)

4.1.2 *AI assimilation*

Peer use of AI alone is not enough to explain cognitive trust. Familiarity or repeated use by the healthcare professional himself seems to be required to assimilate AI. This process of assimilation is necessary to learn AI, understand it, regain control over this unbalanced relationship, and ultimately trust it.

AI assimilation seems to require four steps. Understanding is the first step to trust AI:

“Before using AI, I have to know beforehand how it's going to be, how it was built, how it has trained to recognize. Without knowing or understanding, on things as complicated as AI with machine learning, deep learning etc., I think I wouldn't use it. If it's too opaque, incomprehensible, that I can't see how the machine was tuned or get the suppliers, I'm not going to trust.” (P4)

To profit efficiently from AI, it is necessary to understand it and to deepen its use. Understanding is only possible after training. The possibility of being trained to use such AI would be a founding element to build cognitive trust.

“There is clear importance to training. If you consider AI as a tool, you have to be well trained to use it and for it to be easy to use, so this is essential.” (P1)

Also, control seems to integrate understanding. The relationship of trust resides in the delegation of control to others. Taking back control allows to counterbalance this relationship and to ensure that all processes are integrated.

“If AI only processes data that I give it, I will have trust in these data. [...] At the beginning, I wish I could stop it [AI] every now and then to check on what it is doing.” (P15)

The second step is the first use, followed by repeated uses. AI assimilation needs a positive first use to consolidate cognitive trust. The success of the first one conditions next uses. This action is nevertheless nebulous because the stage of comprehension is often not completed. Without understanding, the ease of use will be more complicated to acquire. If the first use is the glue of cognitive confidence, later uses are the walls that keep it strong.

“The first impression, you don't do it twice. It's hard to come back if the experience is really negative [...] One positive experience is not enough. Trust is not binary. I have a positive experience so I'm starting to trust. The more positive experiences I have the more this trust "credit" will increase and therefore I will be more receptive.” (P2)

The fourth step is error handling. It seems that hospital practitioners want to understand AI imperfections and react accordingly. Faced with a situation of failure, healthcare professionals don't find themselves in front of the unknown. This assurance is considered in the assimilation of AI. Understanding error depends on everyone's propensity to accept the margin of error inherent in any technology. Healthcare professionals seem to readily accept this notion, mainly because they face this problem in the context of medical research. Accepting the risk of having an inconclusive result is part of the research process.

"I don't think it's [AI] 100% efficient and software developers can't promise that anyway. So there is always a margin of error that we are willing to accept when using the tool." (P11)

Tolerance for margin error depends on peer review. If the assimilation of margin of error is already firmly established by peers, an increase in this margin during the use of IA by healthcare professionals would not be accepted and cognitive confidence would suffer as a result. The consequence of the error also influences the understanding healthcare professionals will have towards it. Scope of AI therefore comes into play. In healthcare, error is detrimental and risk must be minimized. Tolerance for error is therefore reduced and cognitive confidence is closely linked to it.

4.1.3 AI as a medical process

AI is considered a medical process by healthcare professionals. Cognitive trust is reinforced if expectations relative to any medical tool are met. Expectations of a medical process are anticipated and focused on two key concepts: reproducibility and transparency. Reproducibility is one of the conditions that make it possible to include the observations made during this experiment in the process of perpetual improvement of scientific knowledge:

"I find it [AI] to be a reliable tool. For example, in pathology, scores depend on the human, who is doing the analysis. AI is trained to tell whether cell is tumor or not, and since it is a computer that interprets and not a human being, non-reproducibility bias is completely removed." (P9)

The transparency concept evoked by hospital practitioners refers to the possibility of auditing the source codes of AI:

"This is not a black box, no one can hide things in it. Transparency provides confidence in the quality of AI. I am a supporter of free software [...] Access to the source code is a precondition for this." (P2)

4.2 Emotional trust

Trust in artificial intelligence granted by hospital practitioners is also fueled by emotionality. We have identified two concepts that determine this emotional trust: the personality trait and the social imaginary.

4.2.1 Personality trait

Personality is the set of behaviors that make up the individuality of a person. It gives an account of what qualifies the individual: permanence and continuity of the modes of action and reaction, originality and specificity of his way of being. It is the relatively stable nucleus of the individual consequent of the innate data (genes) and his social environment. For example, one of the people questioned describes himself as a misanthrope, another person describes himself as a perfectionist. These are personality traits.

Emotional confidence finds one of its sources in the personality trait. The personality trait, or the character - term used by our interviewers - is a concept that often comes up to explain the reluctance or acceptance of AI by healthcare professionals:

“Given my nature, I probably wouldn't be very comfortable ... At first, I wish I could stop [AI] every now and then to check on what she is doing.” (P12)

It seems that the openness of healthcare professionals to AI depends on their personality trait. The personality trait manifests itself through perceived personalization. It's not something rational but specific to everyone. Although not necessarily in line with the use of AI, personal experiences, such as risk aversion or relationship with those around them, shape the receptivity of healthcare professionals to AI. This finding supports that personality is determined by social learning and cognitive learning.

4.2.2 *Social imaginary*

The concept of social imagination is a concept widely studied in sociology, philosophy, or media studies. He defines it as “the creative and symbolic dimension of the social world, the dimension through which human beings create their ways of living together and their ways of representing their collective life” (Thompson, 2020). Social imagination is determined through media cultures such as films and novels. It seems that the collective imagination about AI has been built through science fiction films and novels. The representation of AI through films or books came up often in the interviews:

“I'm a big fan of science fiction, I've read Asimov, I've seen Terminator, I know Skynet very well who isn't the first AI to want to kill humans in literature. In one of Asimov's novels, machines ask themselves the question of totally destroying men in order to preserve humanity.” (P2)

“From what I know of it, I think it [AI] can only be beneficial. AI has a bad reputation because people immediately think that it will replace humans for all tasks. I just think AI isn't well enough sold well, there are a lot of bad ads and movies like "I. Robot" don't help. People think we're going to be ruled by robots and AI. We are far from it anyway.” (P6)

Social influence can condition the attitudes, beliefs, and actions of an individual. In the case of AI, it appears that media culture has created a social representation of AI that influences people's beliefs and their emotional trust. Interviewers who maintained a negative portrayal of AI through the media, such as the destruction of humanity, all had reservations about using the technology and did not show trust in AI.

5 **Conclusion and Limitations**

Contrary to the common literature which explains that cognitive trust influences emotional trust, our first results demonstrate that cognitive trust and emotional trust feed on each other to build trust in AI among hospital practitioners. This first finding is exciting because we tend to believe that hospital practitioners are highly rational. We see that the social imaginary vis-à-vis AI plays an essential role in building trust. In addition to a person's character trait, the portrayal of AI in science fiction books and movies influences emotional trust. We have also identified three elements that influence cognitive trust: Peer review, AI assimilation, and AI as a medical process.

Despite these interesting results, our study presents some limitations. The first limitation is that the author who conducted the interviews is a hospital practitioner and a member of the health research center. Although this made it easier to contact hospital practitioners and have fluent interviews, the

subjective dimension is present when collecting data. We have tried to reduce this subjectivity as much as possible during the data coding phase. We also noticed that our field observer spontaneously approached practitioners with a pharmacist profile. being himself a pharmacist, belonging to the community facilitates discussion. But the health research center also includes other profiles such as surgeons or researchers in biology. For these populations, ethnographic study comes down mainly to non-participating observations and quick questioning. During the interviews, we also asked questions related to the expectations of the use of AI. Nevertheless, we were unable to develop this point in the paper, given the space constraints of the article. Future research will explore how AI confidence and expectations manifest among hospital practitioners by including a larger population in interviews. The confidence of AI in surgery, for example, is a field that we have not explored well.

References

- Burton, J. W., Stein, M. K., and Jensen, T. B. (2020). "A systematic review of algorithm aversion in augmented decision making". *Journal of Behavioral Decision Making* 33(2), 220-239.
- Castro, V. M., Dligach, D., Finan, S., Yu, S., Can, A., Abd-El-Barr, M., Gainer, V., Shadick, N. A., Murphy, S., and Cai, T. (2017). "Large-Scale Identification of Patients with Cerebral Aneurysms Using Natural Language Processing," *Neurology* 88(2), AAN Enterprises, 164–168.
- Cha, M.-K., and Lee, H.-J. (2021). "Does Social Trust Always Explain the Active Use of Sharing- Based Programs?: A Cross-National Comparison of Indian and US Rideshare Consumers," *Journal of Retailing and Consumer Services*, 102515.
- Cheng, J. Z., Ni, D., Chou, Y. H., Qin, J., Tiu, C. M., Chang, Y. C., ... and Chen, C. M. (2016). "Computer-aided diagnosis with deep learning architecture: applications to breast lesions in US images and pulmonary nodules in CT scans". *Scientific reports* 6(1), 1-13.
- Cook, K. (2001). *Trust in Society*, Russell Sage Foundation.
- Fazal, M. I., Patel, M. E., Tye, J., and Gupta, Y. (2018). "The past, present and future role of artificial intelligence in imaging". *European journal of radiology* 105, 246-250.
- Goodfellow, I., Bengio, Y., Courville, A., and Bengio, Y. (2016). *Deep Learning*, (Vol. 1), MIT press Cambridge.
- Heckscher, C. (1995). "The Limits of Participatory Management," *Across the Board* 54, 16–21.
- Hengstler, M., Enkel, E., and Duelli, S. (2016). "Applied Artificial Intelligence and Trust—The Case of Autonomous Vehicles and Medical Assistance Devices," *Technological Forecasting and Social Change* 105, 105–120.
- Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., Wang, Yilong, Dong, Q., Shen, H., and Wang, Yongjun. (2017). "Artificial Intelligence in Healthcare: Past, Present and Future," *Stroke and Vascular Neurology* 2(4), BMJ Specialist Journals.

- Jussupow, E., Spohrer, K., Heinzl, A., and Gawlitza, J. (2021). "Augmenting Medical Diagnosis Decisions? An Investigation into Physicians' Decision-Making Process with Artificial Intelligence," *Information Systems Research*, INFORMS.
- Komiak, S. Y., and Benbasat, I. (2006). "The Effects of Personalization and Familiarity on Trust and Adoption of Recommendation Agents," *MIS Quarterly*, 941–960.
- Lee, J. D., and See, K. A. (2004). "Trust in Automation: Designing for Appropriate Reliance," *Human Factors* 46 (1), SAGE Publications Sage UK: London, England, 50–80.
- Liberati, E. G., Ruggiero, F., Galuppo, L., Gorli, M., González-Lorenzo, M., Maraldi, M., ... and Moja, L. (2017). "What hinders the uptake of computerized decision support systems in hospitals? A qualitative study and framework for implementation". *Implementation Science*, 12(1), 1-13.
- Littlewood, R. (2007). *On Knowing and Not Knowing in the Anthropology of Medicine*, Left Coast Press.
- Manning, C., and Schütze, H. (1999). *Foundations of Statistical Natural Language Processing*, MIT press.
- McKnight, D. H., Carter, M., Thatcher, J. B., and Clay, P. F. (2011). "Trust in a Specific Technology: An Investigation of Its Components and Measures," *ACM Transactions on Management Information Systems (TMIS)* 2(2), ACM New York, NY, USA, 1–25.
- McKnight, D. H., Choudhury, V., and Kacmar, C. (2002). "The Impact of Initial Consumer Trust on Intentions to Transact with a Web Site: A Trust Building Model," *The Journal of Strategic Information Systems* 11(3–4), 297–323.
- Noorbakhsh-Sabet, N., Zand, R., Zhang, Y., and Abedi, V. (2019). "Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care," *The American Journal of Medicine* 132(7), 795–801.
- Paul, D. L., and McDaniel Jr, R. R. 2004. "A Field Study of the Effect of Interpersonal Trust on Virtual Collaborative Relationship Performance," *MIS Quarterly*, 183–227.
- Rai, A., Constantinides, P., and Sarker, S. (2019). "Editor's Comments: Next-Generation Digital Platforms: Toward Human–AI Hybrids," *MIS Quarterly* 43(1), Society for Information Management and The Management Information Systems ..., pp. iii–x.
- Rogers, E. M. (2010). *Diffusion of Innovations*, Simon and Schuster. Saldaña, J. (2021). *The coding manual for qualitative researchers*, sage.
- Schamberg, G., Badgeley, M., and Brown, E. N. (2020). Controlling level of unconsciousness by titrating propofol with deep reinforcement learning. In *International Conference on Artificial Intelligence in Medicine*. Springer, Cham, 26-36.
- Shen, J., Zhang, C. J., Jiang, B., Chen, J., Song, J., Liu, Z., ... and Ming, W. K. (2019). "Artificial intelligence versus clinicians in disease diagnosis: systematic review". *JMIR medical informatics*, 7(3), e10010.

Stern, M. J., and Coleman, K. J. (2015). "The Multidimensionality of Trust: Applications in Collaborative Natural Resource Management," *Society & Natural Resources* 28(2), 117–132.

Thompson, J. B. (2020). *Studies in the Theory of Ideology*. University of California Press.

Résumé

La réutilisation des Big data cliniques, en pleine croissance exponentielle, permet d'augmenter la puissance des études sur le risque iatrogène. Pour cela, deux types de bases complémentaires peuvent être utilisées : les bases médico-administratives et les bases de pharmacovigilance. Nous avons étudié l'insuffisance rénale aiguë (IRA) selon son lieu d'acquisition (communauté [IRA-AC] ou à l'hôpital [IRA-AH]), car cette pathologie est fréquente et la part iatrogène y est souvent importante. Nos premiers travaux se sont concentrés sur l'exploitation de Vigibase®, la base mondiale de pharmacovigilance et ont montré que l'IRA était notifiée respectivement 5.7 et 3.3 fois plus fréquemment avec le febuxostat et l'allopurinol qu'avec les autres médicaments. Par la suite, nous avons constitué une cohorte de 1557 patients hospitalisés ayant présenté un épisode d'IRA grâce aux dossiers médicaux électroniques et aux valeurs de créatininémie. Cette cohorte a permis d'évaluer la performance des codes CIM10 (classification internationale des maladies dans sa 10ème révision) utilisée pour coder les IRA par le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). L'utilisation à la fois de codes de "manifestation de la maladie" et de "cause externe" donnait une spécificité et une VPP très élevée (respectivement 94,8% et 94,9%) tandis que la VPN et la sensibilité étaient modérées (respectivement 56,7% et 57,4%). Une IRA sur trois avait une part médicamenteuse ce qui nous a permis dans des troisièmes travaux d'étudier les facteurs de risques de l'IRA médicamenteuse : le sexe féminin, l'insuffisance rénale chronique et les antécédents d'effets indésirables médicamenteux ; mais également leur pronostic et les classes de médicaments impliquées (différentes selon le lieu d'acquisition de l'IRA). Enfin, grâce à une méthodologie capture-recapture combinant la cohorte constituée et les données de la base nationale de pharmacovigilance, nous avons pu calculer la prévalence de l'IRA médicamenteuse, montrant ainsi son importance, notamment lorsqu'elle est acquise à l'hôpital, et le taux important de sous-notification des IRA-AH. Ce travail apporte une meilleure connaissance sur les IRA et, avec la validation du codage des IRA, ouvre la voie à de futures recherches sur cette pathologie en utilisant les données du PMSI ou du système national des données de santé.

Mots-clés : BigData, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale aiguë avec une part médicamenteuse, lieu d'acquisition, pharmacovigilance, pharmaco épidémiologie, Vigibase®, PMSI, codes CIM-10, dossier médical électronique

Abstract

The *Data reuse* of clinical Big Data, which is growing exponentially, makes it possible to increase the power of studies on drug-induced pathologies. For this, two types of complementary databases can be used: medico-administrative databases and pharmacovigilance databases. We studied acute kidney injury (AKI) according to where it was acquired (community [CA-AKI] or hospital [HA-AKI]), because this pathology is frequent and drugs are often involved. Our initial work focused on the use of Vigibase®, the worldwide pharmacovigilance database, and showed that AKI was reported 5.7 and 3.3 times more frequently with febuxostat and allopurinol respectively than with other drugs. We then built a cohort of 1557 hospitalized patients who had an episode of AKI thanks to electronic medical records and creatinine values. We were able to validate the hospital coding codes (ICD10 codes, the 10th revision of the International Classification of Diseases) of the PMSI (French acronym *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*) for AKI. The use of both "disease manifestation" and "external cause" codes gave a very high specificity and PPV (94.8% and 94.9%, respectively), whereas the NPV and sensitivity were moderate (56.7% and 57.4%, respectively). One out of three AKI were drug-induced, which allowed us in the third work to study risk factors of drug-induced AKI: female gender, chronic kidney disease and history of adverse drug reactions; but also their prognosis and the ATC classes involved (different according to where AKI was acquired). Finally, thanks to a capture-recapture methodology combining the cohort and data from the French national pharmacovigilance database, we were able to calculate the prevalence of drug-induced AKI. We showed its importance, especially when acquired in hospital, and the important rate of under-reporting of HA-AKI. This work provides a better knowledge of AKI and, with the validation of AKI coding, paves the way for future research on this pathology using data from the PMSI or the French national health data system.

Keywords: BigData, acute kidney injury, drug-induced, community- and hospital-acquired, pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, Vigibase®, PMSI, ICD-10 codes, electronic medical record