

Néphrotoxicité des médicaments vétérinaires : Etude rétrospective des cas de pharmacovigilance déclarés chez le chien et le chat

Auteurs

Margot Caria¹, Sandrine Rougier², Elisabeth Begon², Eric Fresnay², Yassine Mallem¹, Sylviane Laurentie²

1 : ONIRIS, 101 route de Gachet, 44307 Nantes Cedex 3

margot.caria@oniris-nantes.fr et yassine.mallem@oniris-nantes.fr

2 : Département Pharmacovigilance, Anses-ANMV, 8 rue Claude Bourgelat, CS 70611, 35306 Fougères Cedex

pharmacovigilance@anses.fr

Mots-clés : pharmacovigilance, effets indésirables, insuffisance rénale, maladie rénale, néphrotoxicité, chien, chat.

I- Introduction

Selon l'OMS, la pharmacovigilance désigne « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments. »

Concrètement, les données de pharmacovigilance permettent notamment d'adapter les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP, encadré 3) et de faire évoluer les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), pour une plus grande sécurité d'utilisation. Cependant, leur rôle va au-delà de ces fonctions, puisqu'elles permettent également la constitution d'une base de données précieuse, qui peut être exploitée pour fournir des études originales et informer les cliniciens.

La plupart des médicaments transite par le rein lors de leur élimination et cet organe est particulièrement sensible à leur toxicité, de par l'important débit sanguin rénal qui l'expose fortement aux produits. La néphrotoxicité de certains médicaments est ainsi connue chez l'homme comme chez l'animal, certains médicaments étant surtout à l'origine de maladies rénales (MR) fonctionnelles (diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de l'Enzyme de conversion de l'Angiotensine (IECA), sartans), alors que d'autres sont surtout à l'origine de MR organiques appelées également lésionnelles (antibiotiques dont les aminoglycosides, cytotoxiques, immunosuppresseurs ou AINS à très forte dose). Cette toxicité rénale peut parfois mener au décès ou à l'euthanasie de l'animal.

Cette étude rétrospective menée sur 6 ans est basée sur 447 cas de maladies rénales chroniques (MRC) ou d'insuffisances rénales aiguës (IRA) rapportés à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) chez le chien et le chat. Elle a pour but de faire une synthèse sur les MR potentiellement dues à un médicament, dans des conditions de terrain, afin d'identifier des facteurs de risques, d'éventuelles recommandations pour l'utilisation de ces produits, et permettre une meilleure prévention et une meilleure prise en charge des animaux.

II- Matériels et méthodes

• Critères de sélection

La base de données de l'ANMV comprend 22.651 évènements indésirables rapportés entre le 01/01/2012 et le 31/12/2017 chez le chien et le chat. Ont été inclus dans l'étude tous les cas spontanés correspondant à la maladie rénale, à ses modifications biochimiques ou histologiques.

On entendra, pour la suite de l'article, par substance active (SA) toute molécule ou combinaison de molécules présentes dans un produit (générique et princeps ayant été regroupés). C'est sur la base de ces SA que l'analyse a été conduite. Les SA impliquées seules dans au moins 5 cas chez le chien et 3 cas chez le chat ont été prises en compte. Afin d'avoir suffisamment de MR pour permettre une analyse pertinente, le ratio nombre de MR / nombre total d'EI a été calculé. Pour les deux espèces, toutes les SA dont ce ratio était strictement supérieur à 0,1 ont été étudiées. Les SA avec un ratio strictement compris entre 0,05 et 0,1 ont été prises en compte uniquement si elles avaient été imputées B au moins 2 fois.

Les maladies rénales pour lesquelles une origine non-médicamenteuse a été identifiée (imputation N-improbable selon la classification ABON (encadré 1) ont été exclues.

• Analyse des données

Dans chaque espèce, différents paramètres visant à caractériser la population ont été analysés. Un ratio du nombre de MR sur l'ensemble des EI avec un même produit, ainsi qu'une estimation de la fréquence des MR (encadré 2), ont aussi été à chaque fois établis. L'incidence des MR potentiellement liées à un médicament a été calculée conformément aux règles définies dans le Volume 9B de la réglementation des médicaments vétérinaires dans l'Union Européenne [28], en divisant le nombre total d'animaux ayant réagi au cours de la période par une estimation du nombre d'animaux traités durant la même période. Les nombres d'animaux traités ont été estimés à partir des volumes de vente en France sur la période d'étude, fournis par les titulaires d'AMM des médicaments retenus dans l'étude.

La population d'étude a été comparée à la population française de référence, estimée à partir des données de l'Enquête 2016 FACCO-KANTAR TNS (dont l'utilisation des résultats nous a aimablement été autorisée), de l'Enquête 2016 ICAD-KANTAR TNS, de l'Enquête SANTEVET-IPSOS2017 et d'une moyenne des données d'inscriptions de chiots de 2012 à 2016 à la Société Centrale Canine. Les imputations et les taux de mortalité par SA ont été comparés à l'ensemble des cas de MR toutes SA confondues par espèce sur la période.

Les SA impliquées dans moins de 10 cas ont été analysées de façon descriptive seulement.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi².

Les calculs statistiques ont été réalisés à partir des données disponibles. Toute donnée manquante n'a donc pas été remplacée.

III- Résultats

447 déclarations ont été étudiées. Le détail des effectifs par espèce se trouve dans le tableau 1.

Tableau 1 : Nombre de déclarations et d'animaux selon l'espèce

Espèce	Nombre de déclarations	Nombre d'animaux
Chien	281	296

Chat	166	178
------	-----	-----

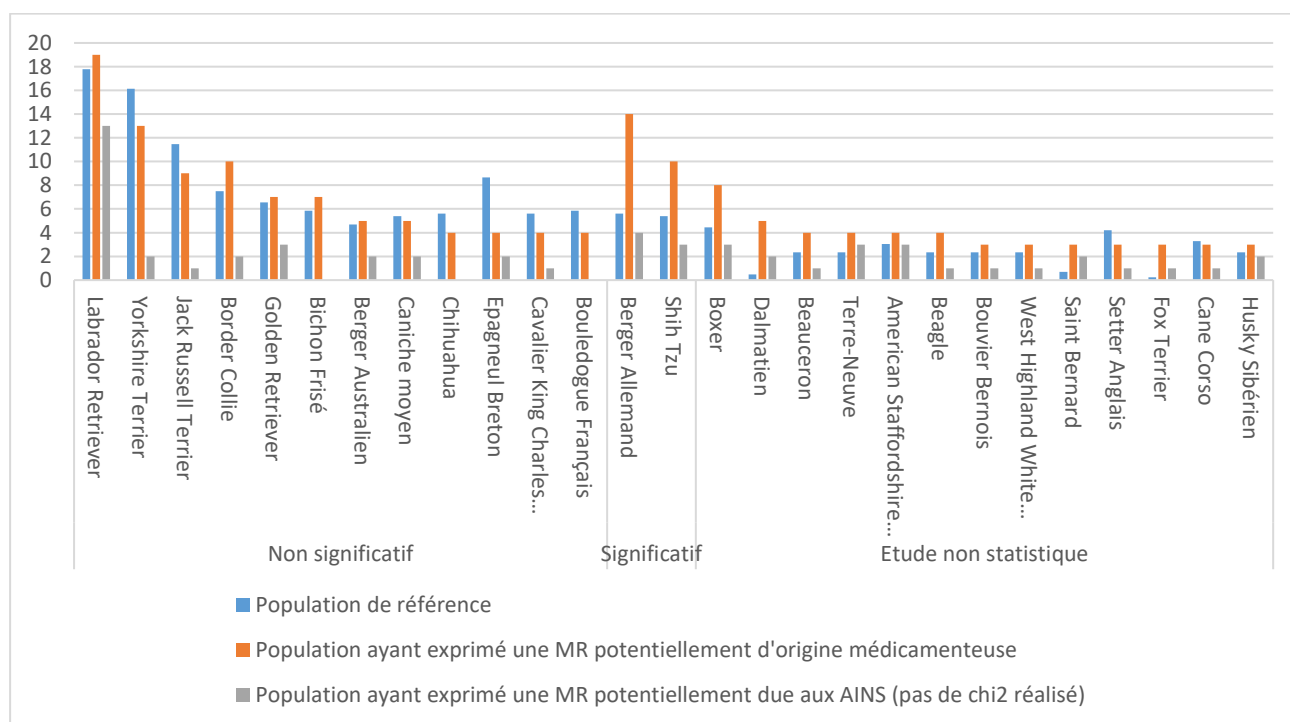
CHIENS

- **Caractéristiques de la population**

Une étude statistique a pu être réalisée pour le labrador retriever, le berger allemand, le yorkshire terrier, le jack russel terrier, le shih tzu, le border collie, le golden retriever, le bichon frisé, le berger australien, le caniche standard, le chihuahua, l'épagneul breton, le cavalier king charles, le bouledogue français et le teckel (figure 1). Elle a montré une sur-représentation significative du berger allemand ($p < 0.001$) et du shih tzu ($p < 0,05$) dans la population d'étude par rapport à la population de référence. Des tendances ont cependant pu être observées parmi d'autres races, notamment le boxer, le dalmatien, le saint bernard et le fox terrier qui semblent être davantage représentés dans la population d'étude.

Seul le nombre de chiens pesant entre 26 et 45kg s'est révélé significativement supérieur dans la population d'étude (66 versus 51, $p < 0,05$).

Figure 1 : Répartition des populations canines par race*, selon les résultats de l'étude statistique (si réalisée) ** et en nombre de chiens



* croisés exclus, n=16

** races classées selon les résultats du test du chi2 réalisé sur l'ensemble de la population des chiens atteints de MR potentiellement d'origine médicamenteuse.

De plus, deux catégories d'âge étaient significativement plus représentées dans notre étude: les chiens de moins de 1 an (11,7% vs. 7,0%, $p < 0,01$) et les chiens de plus de 8 ans (47,6% vs. 36,0%, $p < 0,01$). A l'inverse, les chiens de 1 an à 3 ans étaient significativement moins représentés (15,3% vs. 27,0%, $p < 0,001$). Aucune influence significative du sexe n'a été relevée.

- SA suspectées

Même si aucune conclusion n'a pu être établie pour la majorité des produits, plus d'un tiers des SA (40,4%) avaient une imputation A ou B.

Le méloxicam était suspecté d'avoir causé le plus grand nombre de MR, utilisé presque aussi souvent seul qu'en polythérapie (figure 2). Le fluralaner était également souvent mis en cause, utilisé en monothérapie dans la grande majorité des cas. De nombreux AINS autres que le méloxicam se sont révélés susceptibles d'avoir engendré une MR, la plupart du temps utilisés seuls. On retrouve également le torasémide (tableau 2).

Figure 2 : Répartition et nombre de chiens ayant exprimé une MR, par SA (Substance Active)

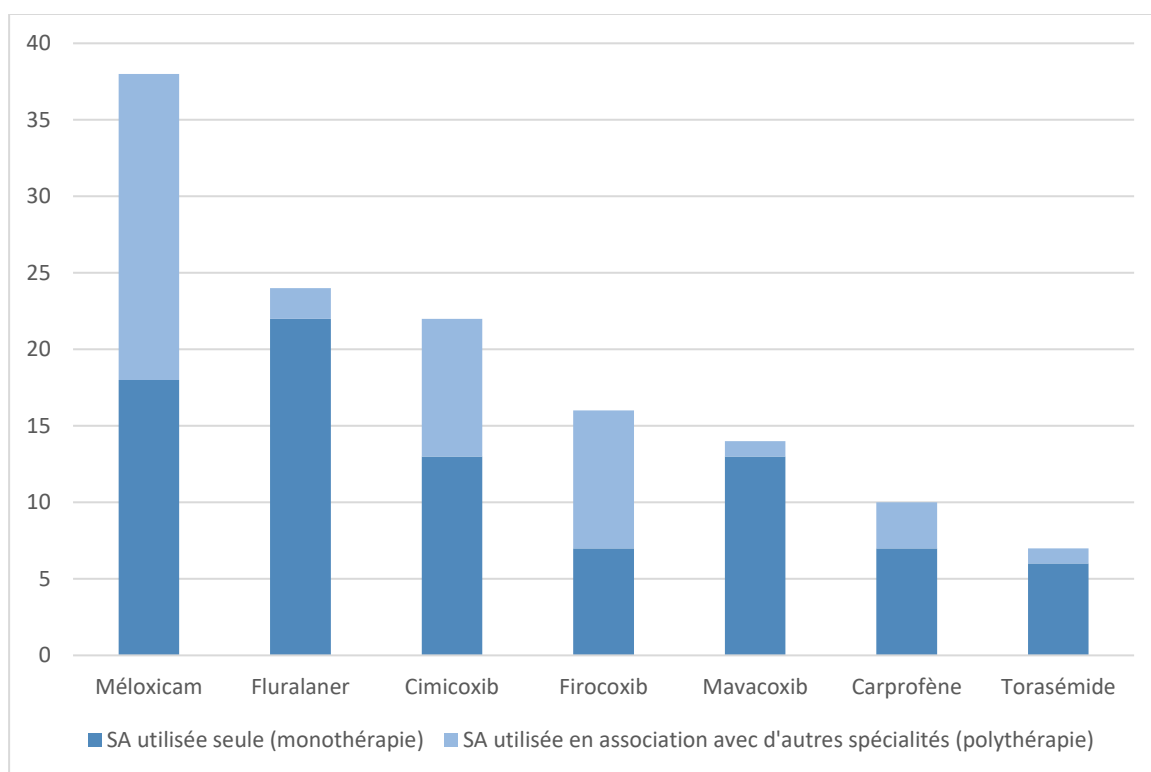


Tableau 2 : Bilan des MR suspectées d'origine médicamenteuse déclarées à l'ANMV entre le 01/01/2012 et le 31/12/2017 dans l'espèce canine

SA (Substance Active)	Nombre de déclarations	Ratio MR (Maladie Rénale) sur EI (Effets Indésirables)	Population la plus concernée dans l'étude	Mortalité suite à la MR	Incidence des MR	Fréquence des MR
Toutes	281	0.03	- Berger allemand, shih tzu, boxer, dalmatien, Saint Bernard, fox terrier - Chiens de 26 à 45kg - Chiens de moins de 1 an et de plus	37,3%	$1,22 \cdot 10^{-05}$ ↑	Très rare

			de 8 ans			
Méloxicam	37	0,14	Bergers allemands	46,0%*	$1,06.10^{-05}$	Très rare
Fluralaner	24	0,06	Aucune	44,0%*	$9,15.10^{-06}$	Très rare
Cimicoxib	22	0,22	Aucune	41,0%*	$6,62.10^{-05}$	Très rare
Firocoxib	16	0,05	Chiens de plus de 8 ans	38,0%*	$2,18.10^{-05}$	Très rare
Mavacoxib	14	0,12	Chiens de plus de 12 ans	36,0%*	$2,94.10^{-04}$	Rare
Carprofène	10	0,11	Aucune	20,0%*	$2,94.10^{-06}$	Très rare
Torasémide	7	0,44	Petites races Chiens de 10 à 15 ans 3 chiens sur 4 sont des femelles	3/7	$1,79.10^{-04}$	Rare

Nb : Le torasémide est commercialisé sur le marché vétérinaire depuis 2015

† incidence moyenne des SA étudiées

* Non significativement différent du taux de mortalité observé dans la population canine ayant manifesté une MR tout médicament confondu

AINS

97 chiens ont manifesté une MR après avoir reçu un traitement à base d'AINS. Parmi eux, 91 chiens avaient reçu du méloxicam, du mavacoxib, du firocoxib, du cimicoxib ou du carprofène, ce sont donc ces médicaments qu'on regroupera ensuite sous le terme « AINS ». Les autres SA rapportées étaient l'acide tolfénamique, la flunixin méglumine, le robénacoxib et l'ibuprofène. Le labrador était significativement sur-représenté parmi les chiens ayant reçu des AINS ($p < 0,01$). Pour les autres races, des tendances ont pu être observées : le berger allemand, l'américain staffordshire terrier, le boxer, le shih tzu, le saint bernard et le husky sibérien étaient proportionnellement plus nombreux dans l'étude que dans la population de référence, à l'inverse de l'épagneul breton et du Yorkshire terrier. Aucun AINS n'est particulièrement impliqué par race, mis à part le méloxicam, seul AINS associé à des MR chez le berger allemand (4 chiens). La répartition des poids était cohérente avec celle des races puisque les chiens de plus de 26 kg étaient significativement plus nombreux dans la population ayant reçu des AINS (52,6% vs. 28,0%, $p < 0,001$) et les chiens de 5 à 10 kg étaient moins représentés (11,0% vs. 28,0%, $p < 0,01$).

La population de chiens suspects de MR induites par des AINS était significativement plus âgée que la population de référence avec 50,0% des chiens qui avaient plus de 8 ans (contre 36,0% dans la population de référence, $p < 0,025$) et 15,0% de jeunes chiens âgés de 1 à 3 ans (contre 27,0% dans la population de référence, $p < 0,05$). Cette répartition ne concernait pas le méloxicam, le carprofène ou le cimicoxib dont les populations traitées étaient proches de la population de référence. En revanche, il n'y a pas de chiens de moins de 4 ans parmi les chiens traités au mavacoxib, et qu'il y a beaucoup de chiens âgés parmi ceux traités au firocoxib (11 chiens sur 16 âgés de plus de 8 ans) et au mavacoxib (8 chiens sur 13 avaient plus de 12 ans).

Aucune influence du sexe n'a été relevée.

L'imputation des AINS était A ou B dans 58,2% des cas, ce qui est significativement plus important que dans la population des chiens atteints de MR potentiellement médicamenteuse ($p < 0,001$). Le ratio des insuffisances rénales par rapport à l'ensemble des EI pour une SA donnée était le plus élevé pour le cimicoxib puisqu'il atteignait 0,22 alors qu'il allait de 0,05 pour le firocoxib à 0,14 pour le méloxicam.

La fréquence des MR potentiellement due au mavacoxib était rare (1 MR pour 3.401 chiens traités), alors qu'elle s'est révélée très rare pour le cimicoxib, le firocoxib, le méloxicam et le carprofène (incidences allant de 1 MR pour 15.106 chiens traités avec du cimicoxib à 1 MR pour 340.136 chiens traités avec du carprofène).

Fluralaner

Aucun effet lié à la race, le sexe, le poids, l'âge ou sur la mortalité n'a été mis en évidence. Le rôle du fluralaner a été jugé O ou O1 dans 83,3% des cas. Le ratio des MR parmi les EI potentiellement dus au fluralaner est de 0,06. La fréquence des MR avec cette SA s'est avérée très rare (1 MR pour 109.290 chiens traités).

Torasémide

Depuis le début de la commercialisation du torasémide en novembre 2015, 7 cas, soit autant de chiens, ont présenté une MR potentiellement due à cette SA et ont été analysés. Parmi ces cas, l'imputation attribuée au torasémide était A ou B, 6 fois sur 7. Trois animaux sont morts ou ont été euthanasiés suite à la MR qu'ils ont présentée. Ces animaux appartenaient en majorité à une petite race de compagnie (pinscher, bichon frisé, fox terrier ou Yorkshire terrier) et avaient entre 10 et 15 ans. Ces chiens avaient un poids inférieur à 10kg dans 3 cas sur 4. La population était constituée de 3 femelles et d'un mâle.

Le ratio des MR parmi les EI potentiellement dus au torasémide était de 0,44. La fréquence des MR était rare (1 cas pour 5.587 chiens traités).

CHATS

- **Caractéristiques de la population**

Aucun effet significatif de la race ou du sexe n'a été observé. Les chats de plus de 12 ans étaient significativement plus nombreux ($p < 0,001$) au sein de la population d'étude (28,7% vs. 14,0%) et les chats de 1 à 3 ans étaient significativement ($p < 0,025$) sous représentés (15,4% vs. 22,0%).

- **SA suspectées**

Sept médicaments sont ressortis de l'analyse (figure 3). Le telmisartan était la SA suspectée dans le plus grand nombre de MR (26 événements correspondant à 27 chats), le plus souvent dans le contexte d'une monothérapie. Le méloxicam était au contraire suspecté dans le cadre d'une polythérapie principalement, de même que le bénazépril. A l'inverse, la ciclosporine, le fluralaner, le masitinib et l'association lévamisole/niclosamide sont plutôt suspectés d'avoir provoqué moins de MR, et généralement dans le cadre d'une monothérapie (tableau 3).

Figure 3 : Répartition et nombre de chats ayant exprimé une MR, par SA (Substance Active)

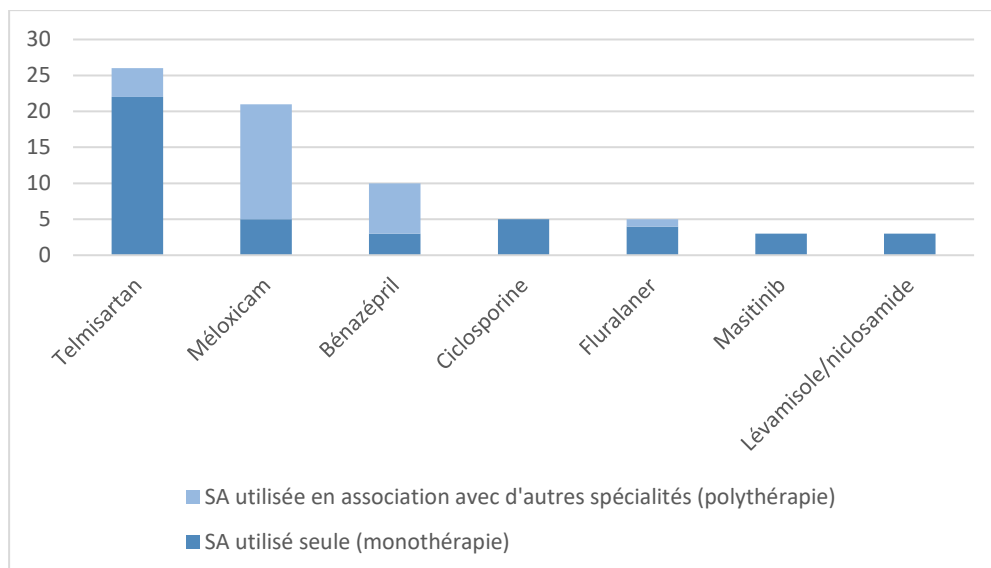


Tableau 3 : Bilan des MR suspectées d'origine médicamenteuse déclarées à l'ANMV entre le 01/01/2012 et le 31/12/2017 dans l'espèce féline

SA	Nombre de déclarations	Ratio MR (Maladie Rénale) sur EI (Effet Indésirable)	Population la plus concernée dans l'étude	Mortalité suite à la MR	Incidence des MR	Fréquence des MR
Toutes	166	0,02	Chats de plus de 12 ans	37,6%	$4,28.10^{-07}$ †	Très rare
Telmisartan	27	0,18	Chats de plus de 7 ans	18,5% **	$2,36.10^{-04}$	Rare
Méloxicam	18	0,12	Aucune	72,2% (9/11 avec anesthésie/sédation) **	$1,13.10^{-07}$	Très rare
Bénazépril	9	0,22	Chats de plus de 7 ans	1/9	$5,92.10^{-05}$	Très rare
Ciclosporine	5	0,07	Jeunes chats	1/5	$3,17.10^{-04}$	Rare
Fluralaner	5	0,05	Aucune	2/5	$4,34.10^{-06}$	Très rare
Masitinib	3	0,43	Aucune	2/3	$4,95.10^{-03}$	Peu fréquent
Lévamisole /niclosamide	3	0,1	Aucune	0/3	$2,15.10^{-03}$	Peu fréquent

Nb : le telmisartan est commercialisé depuis 2013 pour les chats et le fluralaner depuis 2016.

† incidence moyenne des molécules étudiées

** Significativement différent du taux de mortalité dans la population féline ayant manifesté une MR tout médicament confondu

L'imputation des médicaments impliqués dans ces cas était souvent non concluante (71,2% de produits imputés O ou O1).

Telmisartan

Depuis le début de la commercialisation du telmisartan en 2013, 26 cas de MR potentiellement liées à ce médicament ont été analysés. Aucune influence de la race ou du poids n'a été constatée. Les chats de plus de 7 ans étaient nombreux puisqu'ils constituaient 88,9% (soit 17 MR sur 19) de la population étudiée (contre 31,0% pour la population de référence, $p < 0,001$) et aucun animal de moins de 4 ans n'était concerné (contre 36,0% pour la population de référence, $p < 0,01$). L'imputation du telmisartan était O ou O1 dans 23 MR sur 26. La mortalité (15,4%) des MR sous telmisartan était significativement moins importante que celle des chats ayant manifesté une MR toutes SA confondues ($p < 0,1$). Parmi 17 chats, 12 ont présenté une MR au cours des 3 premières semaines de traitement. Dans un cas, le vétérinaire a suspecté une maladie rénale chronique qui se serait aggravée et dans un autre cas une cause tumorale sous-jacente a été suspectée.

Le ratio des MR sur les EI était de 0,18 et la fréquence des MR était rare (1 MR pour 4.237 chats traités) avec cette SA.

Méloxicam

18 cas correspondant à autant de chats ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 11 chats avec anesthésies ou sédation concomitante à l'administration de meloxicam. L'imputation de cette SA a été jugée A ou B dans 12 cas sur 18, ce qui est significativement supérieur comparé aux autres médicaments ($p < 0,01$).

Aucun effet de race, de poids, d'âge ou de sexe n'a été noté.

La mortalité des MR était de 72,2% (soit 9 chats sur 11 anesthésiés et 4 sur les 6 non anesthésiés) ; elle s'avère ainsi significativement augmentée en comparaison au taux de mortalité parmi tous les chats atteints de MR ($p < 0,025$). Le ratio des MR parmi les EI était de 0,12. La fréquence des MR était très rare (1 MR pour 8.849.557 chats traités).

Bénazépril

9 cas ont été étudiés. Dans 2 cas, le bénazépril était utilisé dans une indication hors AMM (insuffisance cardiaque) et dans 1 cas avec une posologie hors AMM (7 fois la dose recommandée). Aucun effet race, poids ou sexe n'a pu être dégagé. Cependant, parmi les 9 cas étudiés, tous les animaux avaient plus de 8 ans (4 avaient entre 8 et 12 ans et 3 avaient plus de 12 ans).

L'imputation du bénazépril dans 2 MR a été jugée B (non significativement différent des imputations de tous les médicaments éventuellement à l'origine de MR). La MR s'est manifestée dans les 15 premiers jours de traitement dans 6 cas sur 9. Parmi les 9 cas, un seul chat est mort, 4 jours après la deuxième administration du traitement.

Le ratio des MR par rapport aux EI potentiels du bénazépril était de 0,22. La fréquence des effets indésirables du type MR était très rare (1 MR pour 15800 chats traités).

Ciclosporine

5 chats ont été atteints de MR potentiellement due à la ciclosporine (toujours utilisée en monothérapie). Aucun effet race, poids ou sexe n'a été observé. En revanche, les animaux atteints étaient plutôt jeunes, 1 chat de moins de 3 mois, 3 chats de 1 à 3 ans, 3 chats de 4 à 7 ans et 1 chat de 10 ans).

Le rôle de la ciclosporine a été imputé B deux fois, O ou O1 3 fois. Un chat est mort parmi les 5 affectés.

Le ratio des MR par rapport aux EI était de 0,07. La fréquence des MR s'est avérée rare (1 MR pour 3.154 chats traités).

Fluralaner

Depuis la commercialisation du fluralaner chez le chat en 2016, 5 cas de MR (utilisé seul dans 3 cas) ont été étudiés. Un chat avait été traité avec du fluralaner en-dehors de l'AMM car il avait consommé un comprimé destiné aux chiens de 10 à 20 kg.

Aucun effet lié à la race, au poids ou au sexe n'a été constaté. Les chats avaient de 7 à 14,5 ans. Parmi ces 5 chats, 3 ont montré une MR dans les 24h suivant l'administration du produit. Le fluralaner a été imputé B dans 2 cas. Deux chats sont morts parmi les 5 (dont celui qui avait consommé un comprimé pour chien).

Le ratio des MR par rapport à tous les EI était de 0,05 et la fréquence de ces MR est considérée comme très rare (1 MR pour 230.415 chats traités).

Masitinib

Le masitinib est utilisé hors AMM chez le chat. Ainsi, 3 cas de MR après son administration (toujours en monothérapie) ont été déclarés. Aucun effet de race, de poids, d'âge ou de sexe n'a été relevé. Parmi les 3 MR, le masitinib a été imputé B 2 fois. Deux animaux sont décédés suite à la MR qu'ils ont présentée.

Le ratio des MR par rapport aux EI était de 0,43. Ces MR s'avèrent ainsi peu fréquentes avec ce produit (1 MR pour 202 chats traités).

Association lévamisole/niclosamide

Trois chats ont exprimé une MR après avoir reçu un vermifuge associant du lévamisole et du niclosamide.

Aucun effet de race, de poids, d'âge ou de sexe n'est à souligner. L'imputation de cette SA a été jugée O ou O1 à chaque fois. Aucune mortalité n'a été observée. Le ratio des MR par rapport aux EI est de 0,1 et les MR étaient peu fréquentes (1 MR pour 465 chats traités).

IV- Discussion

Périmètre de l'étude et biais

Cette étude présente un certain nombre de biais ou de limites dont il convient de prendre conscience pour l'interprétation de ces résultats.

Tout d'abord, les cas étudiés proviennent de remontées spontanées du terrain. Le premier biais est donc la sous-déclaration des cas, qui est difficilement évaluable, mais, à l'échelle plus générale, le nombre de cas déclarés serait de l'ordre de seulement 10% des cas réels [13]. Cette sous-déclaration concerne particulièrement les médicaments dont les EI sont déjà connus des vétérinaires. De plus, même si une forte sous-déclaration existe encore, les campagnes de promotion de la pharmacovigilance réalisées par l'ANMV depuis plusieurs années ont permis d'augmenter le taux de

déclarations. Ainsi, le nombre de déclarations n'est pas homogène sur la période puisque 4.117 cas de pharmacovigilance ont été déclarés en 2017 contre 3.058 en 2012 [3, 4]. Enfin, il est généralement admis que les vétérinaires déclarent davantage les EI des produits récents.

Les MR représentent 447 déclarations chez les chiens et les chats parmi les 16.632 cas déclarés à l'ANMV durant cette même période pour ces espèces, soit 2,7% de l'ensemble des EI constatés.

Au-delà des cas non remontés, l'expression clinique de la maladie rénale est peu spécifique (c'est pour cela que nous n'avons pas retenu l'élévation d'urée sanguine seule comme critère de sélection) et les modifications biochimiques sont assez tardives. Il est donc probable que la néphrotoxicité d'un médicament sur un animal ne soit pas toujours détectée, faute d'y être temporellement reliée.

Caractéristiques de la population d'animaux ayant présentée une MR

L'étude rétrospective de Pelander et coll [24] réalisée sur plus de 600 000 chiens suédois assurés est parue en 2015 et a décrit les 31 races ayant une incidence de MR plus élevée que la moyenne. En confrontant les résultats de cette étude avec la nôtre, certaines races s'avèrent sur-représentées par rapport à notre population de référence, aussi bien dans l'étude de Pelander que dans la nôtre (bouvier bernois, boxer, fox terrier, shih tzu, caniche moyen, bichon frisé, westie, terre neuve et golden retriever), ce qui permet d'évoquer une fragilité rénale pour ces races. D'autres, à l'inverse, sont fortement représentées dans notre étude, mais pas dans celle de Pelander. Ces races sont cependant prédisposées à des pathologies nécessitant l'utilisation de médicaments potentiellement néphrotoxiques, AINS en particulier (notamment teckels et Jack Russel Terriers prédisposés à la hernie discale, labradors, berger allemands, beauceron, American staffordshire terrier et Saint Bernard prédisposés aux troubles musculo-squelettiques type arthrose ou dysplasie). Cependant, il est aujourd'hui admis que les chiens de petit gabarit tendent davantage à présenter des MR quelle qu'en soit l'origine. Mais dans notre étude, les grands chiens semblent également être prédisposés à la néphrotoxicité des médicaments, probablement du fait de leur tendance à présenter des troubles musculo-squelettiques, qui sont traités au long cours ou de façon régulière par des médicaments de type AINS.

Concernant l'âge moyen d'apparition de la MR, Pelander et coll [24] évoque 6,9 ans chez le chien alors que notre population d'étude avait en moyenne 8,1 ans. En calculant le ratio Age au moment de la MR/Espérance de vie [1, 23, 26], il s'avère que les MR de notre étude sont apparues en moyenne à 73,5% de l'espérance de vie de l'animal, indépendamment de son format (le ratio allait de 0,63 pour les chiens de 11 à 25kg à 0,9 pour les chiens de moins de 5kg, cette dernière catégorie représentant très peu d'animaux). Chez le chat, Grimm propose une espérance de vie moyenne chez le chat de 15 ans [16] et Boyd et coll. [7] ont mis en évidence un âge moyen de 12,8 ans chez les chats diagnostiqués comme étant atteints de MRC. Or, la moyenne d'âge d'apparition des MR félines de notre étude est de 7,9 ans, soit un ratio âge de la MR/espérance de vie de l'espèce de 52,7%. Les MR potentiellement médico-induites se produisent donc plus précocement dans la vie d'un chat que dans celle d'un chien, ce qui confirme la sensibilité de l'espèce féline aux pathologies rénales. En terme de répartition par classe d'âge, les résultats obtenus chez le chien sont cohérents avec les données de l'IRIS [25], qui cite les très jeunes animaux ou les plus âgés comme étant davantage atteints. En revanche, les chats âgés et les chats de 1 à 3 ans sont plus sur-représentés dans notre étude par rapport à la population de référence. Parmi les 22 chats de 1 à 3 ans étudiés, 13 sont morts ou ont été euthanasiés. Parmi ceux-ci, 9 appartenaient à une race définie (persan, birman ou bengal). Certains de ces chats étaient de façon certaine ou probable atteints de malformation rénale. Ils font donc probablement partie des jeunes animaux atteints de MR d'origine congénitale aggravée par l'administration d'un médicament.

Chez l'homme et le rat, plusieurs études démontrent que les hormones sexuelles ont une action néphroprotectrice [2, 21]. On retrouve également des données chez le chat faisant part d'une prédisposition des mâles castrés par rapport aux femelles stérilisées à la MRC [15]. Cependant, ces résultats ne se retrouvent pas dans notre étude. En effet, le taux de stérilisation parmi la population étudiée n'est pas disponible, mais celui de la population française est estimé à 20 à 30% chez les femelles et à 10 à 15% chez les mâles. En supposant que la population d'étude soit constituée des mêmes proportions, 20 à 30% des femelles atteintes de MR n'auraient donc pas disposé de cette action protectrice.

AINS

Chez le chien, 50 MR potentiellement liées aux AINS sur 65 sont apparues au cours de la première semaine de traitement (ce qui est cohérent avec les mentions du RCP du méloxicam et du carprofène), dont 27 au cours des 2 premiers jours. Les MR induites par les AINS semblent donc apparaître précocement. Les chiens ayant exprimé une MR après avoir reçu des AINS correspondent à des grands chiens âgés, ce qui est cohérent avec la prédisposition de ces chiens à l'arthrose. Par exemple, parmi les 20 labradors ayant présenté une MR après avoir reçu un traitement médicamenteux, 13 avaient reçu un AINS dont au moins 9 pour les soulager de cette affection. Chez le chat, on observe le même délai d'apparition de la MR avec le méloxicam que chez le chien avec les AINS (19 chats sur 20 ont exprimé une MR au cours de la première semaine de traitement, dont 13 au cours des 2 premiers jours de traitement). L'étude de Gowan et coll. publiée en 2012 [14] étudiait l'effet d'une administration de méloxicam pendant plus de 6 mois à des chats atteints de MRC en comparaison avec une population de chats sains. Cette étude a montré que l'administration de cette SA réduit peu la durée de vie des chats âgés atteints de MRC stabilisée (les chats sont souvent décédés de maladies intercurrentes); mais elle a aussi permis de constater que le méloxicam pouvait participer à l'accélération de l'aggravation de la MR au cours du traitement. Ainsi, chez les chats cliniquement sains, il est difficile de savoir si le méloxicam est à l'origine de la maladie rénale ou s'il l'a révélée cliniquement. Gowan et coll. [14] ont également observé que la majorité des chats (25/35) cliniquement sains ont développé une MRC au cours d'un traitement au méloxicam, ce qui a mené les auteurs à supposer que ces chats étaient, en réalité, préalablement atteints de MRC sub-clinique qui aurait ainsi évolué au cours du traitement. Mais auparavant, Gunew et coll. [17] n'avaient pas observé d'évolution des paramètres sanguins rénaux chez des chats cliniquement sains ayant reçu du méloxicam pendant 1 mois. Une durée de traitement de plusieurs mois pourrait ainsi constituer un facteur de risque d'apparition de MR. Cependant, ce risque n'a pas été identifié dans notre étude, probablement du fait de l'utilisation courante du méloxicam chez le chat. En effet, l'observance est souvent difficile à respecter dans cette espèce et les vétérinaires craignent probablement l'apparition d'une MR lors d'un traitement AINS de long cours.

Torasémide chez le chien

Les chiens ayant exprimé une MR au cours d'un traitement au torasémide sont des petits chiens âgés. Ces caractéristiques correspondent au profil des chiens prédisposés aux insuffisances cardiaques congestives, indication du torasémide selon son RCP. [10] Nous avons observé dans notre étude que les MR étaient « rares » lors d'un traitement au torasémide. Dans le RCP de Upcard® [10] les hausses d'urémie et de créatininémie sont décrites comme étant « très fréquentes », un biais de sous-déclaration lié à cette mention est donc probable. De plus, on ne retrouve pas d'autre diurétique de l'anse de Henlé dans notre étude, car cette SA est récente et est à l'origine d'effets rénaux plus marqués que le furosémide [22].

Telmisartan et bénazépril chez le chat

Chez le chat, deux SA possédant comme indication la diminution de la protéinurie en cas de maladie rénale ressortent de notre étude : le bédazépril et le telmisartan. Des hausses de créatinine et d'urée circulantes détectées pendant un contrôle ou suite à un épisode de MR clinique se sont avérées le motif principal des déclarations. Quelques IRA ont cependant été observées chez des animaux recevant du telmisartan. L'hospitalisation, la perfusion des animaux et l'arrêt du traitement ont permis dans la plupart des cas une amélioration des paramètres biochimiques rénaux. Etant donnée l'indication de ces SA, qui vise les chats atteints de MRC, il est difficile de conclure quant à l'effet délétère du bédazépril ou du telmisartan sur le rein. Cependant, il est connu que ces SA peuvent participer à la dégradation de la fonction rénale. En effet, le RCP de Benazecare® (bédazépril) [5] rapporte qu'une légère hausse de créatininémie est possible en début de traitement, chez les chiens atteints de MRC, en lien avec l'hypertension glomérulaire induite. De même, la notice d'utilisation de Semintra® (telmisartan) fait mention d'une dégradation possible de la fonction rénale chez les chats atteints de maladie rénale sévère, par baisse du débit de filtration glomérulaire [11].

Masitinib chez le chat

Le masitinib ne dispose d'une AMM que chez le chien. Chez cette espèce, le produit est connu pour causer fréquemment des MR, notamment en cas de lésions rénales pré-existantes [12]. De plus, quelques maladies rénales chez des chats ayant reçu un inhibiteur des tyrosine kinase sont rapportées [6, 20]. Concernant le masitinib chez le chat, les déclarations à l'ANMV étudiées décrivent une potentielle néphrotoxicité observée après 5 à 6 mois de traitement. Nous ne disposons pas d'étude explorant cet effet indésirable chez le chat pendant suffisamment longtemps pour nous permettre de conclure. Cependant, Daly et coll. [9] ont exploré la toxicité du masitinib chez le chat après 4 semaines de traitement. Ils ont constaté des hausses d'urée et de créatinine sanguines, avec des valeurs restant toutefois dans les normes usuelles. Un traitement long-terme de plusieurs mois à base de masitinib pourrait ainsi s'avérer néphrotoxique chez le chat.

Ciclosporine chez le chat

La ciclosporine est connue comme provoquant des MR dose-dépendantes chez l'homme et l'animal, et notamment chez le chat [8, 18, 19, 27]. En effet, elle induit une baisse du débit de filtration glomérulaire et une vasoconstriction de l'artériole afférente, qui provoque par voie de conséquence une ischémie locale. En général, ce sont plutôt les chats âgés qui ont tendance à développer une maladie rénale. Mais dans notre étude, les chats atteints de MR potentiellement due à la ciclosporine étaient plutôt de jeunes adultes. Ainsi, la néphrotoxicité de la ciclosporine est d'autant plus probable.

Modifications de la pharmacocinétique en cas de MR

Si certaines SA sont potentiellement néphrotoxiques, il faut également prendre en compte les modifications des paramètres pharmacocinétiques chez les individus insuffisants rénaux. En effet, une diminution de l'excrétion d'une SA ou de ses métabolites engendre une augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique du produit, à l'origine d'une accumulation et d'une plus forte toxicité [16].

Conclusion

Certaines SA semblent ainsi plus à risque d'induire une maladie rénale. Cependant, il convient de considérer d'autres paramètres, tel que l'âge de l'animal et/ou son état de santé au moment de la mise en place du traitement. La bonne connaissance des molécules ayant un impact sur le rein (notamment leurs propriétés pharmacologiques et cinétiques), telles que les AINS, le torasémide, ou

les médicaments luttant contre la protéinurie chez les individus âgés, une utilisation appropriée et raisonnée ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale avant utilisation et en cours de traitement, sont les clés pour limiter l'apparition de maladies rénales iatrogènes médicamenteuses. De plus, si la pharmacovigilance permet de pressentir les facteurs de risques d'apparition de MR d'origine médicamenteuses, seules les études de terrain permettront de les confirmer et de quantifier ces risques. Cependant, la généralisation de méthodes de détection plus précoces et plus ciblées (de type SDMA) fera peut-être diminuer ce risque à l'avenir.

Bibliographie

1. Adams VJ, Evans KM, Sampson J, et coll. Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *J Small Anim Pract* 2010;51(10):512–524
2. Adrah R, Neugarten J, Golestaneh L (2018) Female Sex Protects against Mortality after an Episode of Community Acquired Acute Kidney Injury. (AKI). . Abstract of a poster presented at the National Kidney Foundation 2018 Spring Clinical Meetings:2018
3. Anonyme. Insuffisances rénales d'origine médicamenteuses. *La revue Prescrire* Tome. 2009;29(309):506–510
4. ANSES-ANMV Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM, rapport annuel 2012. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/documents-pharmacovigilance> (consulté le 13/08/2018)
5. ANSES-ANMV Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM, rapport annuel 2017. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/documents-pharmacovigilance> (consulté le 15/12/2018)
6. ANSES-ANMV Résumé des Caractéristiques du Produit du Benazecare F 5 comprimés pour chiens et chats. Disponible sur : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/> (consulté le 20/12/2018)
7. Backlund B, Cianciolo RE, Cook AK, et coll. Case Report - Minimal change glomerylopathy in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2011;13:291–295
8. Boyd LM, Langston C, Thompson K, et coll. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008;22:1111–1117
9. Colombo S, Sartori R) Ciclosporin and the cat: Current understanding and review of clinical use. *J Feline Med Surg*. 2018;20(3):244–255
10. Daly M, Sheppard S, Cohen N, et coll. Safety of Masitinib Mesylate in Healthy Cats. *J Vet Intern Med*. 2011;25(2):297–302
11. EMA Annexe I Résumé Des Caractéristiques du Produit de l'Upcard. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Veterinary (consulté le 15/12/2018)
12. EMA Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit du Semintra. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Veterinary (consulté le 15/12/2018)

13. EMA Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit du Masivet. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Veterinary (consulté le 15/12/2018)
14. Fresnay, Eric L Sylviane, Orand, Jean-Pierre. La sous-déclaration en pharmacovigilance vétérinaire : étude de cas d'événements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. Bulletin des GTV. 2015;80 95–102
15. Gowan RA, Baral RM, Lingard AE, et coll. A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. J Feline Med Surg. 2012;14(12):876–881
16. Greene JP, Lefebvre SL, Wang M, et coll. Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. J Am Vet Med Assoc. 2014;244(3):320–327
17. Grimm D. Why we outlive our pets Cats and dogs are revealing some surprising insights into how animals age. Science 2015 350(6265):1182–1185
18. Gunew MN, Menrath VH, Marshall RD. Long-term safety, efficacy and palability of oral meloxicam at 0,01-0,03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. J Feline Med Surg 2008;10(3):235–241
19. Gupta RC. Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. 2nd Edition, éd Academic Press 2012:1454p
20. Heinrich NA, McKeever PJ, Eisenschenk M. Adverse events in 50 cats with allergic dermatitis receiving ciclosporin. Vet Dermatol. 2011;22(6):511–520
21. Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J. The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma : efficacy and side effects. Vet Comp Oncol. 2017;15(2):632–340
22. Lima-Posada I, Portas-Cortés C, Pérez-Villalva R, et coll. Gender Differences in the Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition. Sci Rep. 2017;7(1):1-13
23. Louzier V, Etevenot A, Mallem Y. Bénéfices et risques du torasémide versus furosémide. Le Point Vétérinaire 2018;49(387):16–17
24. O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Longevity and mortality of owned dogs in England. Vet J. 2013;198(3):638–643
25. Pelander L, Ljungvall I, Egenvall A, et coll. Incidence of and mortality from kidney disease in over 600,000 insured Swedish dogs. Vet Rec. 2015;176(25):656–656
26. Roura X. CKD Risk Factors. 2016. disponible sur http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html (consulté le 10/12/2018).
27. Selman C, Nussey DH, Monaghan P. Ageing: It's a dog's life. Curr Biol. 2013;23(10):R451–R453
28. Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. 2011. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-9/vol_9b_2011-10.pdf (consulté le 12/07/2018)

Encadré 1 : Méthode d'imputation des événements indésirables en vétérinaire : le système ABON

> L'ensemble des données disponibles, confrontées aux données bibliographiques et aux précédents cas enregistrés, conduit à une imputation, c'est à dire à un classement du cas dans l'une des quatre catégories (A, B, O, N) prévues par les lignes directrices de l'Agence européenne du médicament. Elle exprime le lien entre le médicament administré et les signes cliniques observés :

- A : probable ;
- B : possible ;
- O1 : non concluant ;
- O : non classable ;
- N : improbable.

> Pour l'évaluation de l'imputabilité, les facteurs suivants sont à considérer :

- association dans le temps, incluant une éventuelle disparition ou reprise des symptômes à l'arrêt du traitement ou lors d'administrations répétées, ou une correspondance anatomique (notamment avec le site d'injection ou d'application du médicament) ;
- profil pharmaco-toxicologique, concentrations sanguines, et expérience acquise sur le médicament ;
- présence d'éléments cliniques ou pathologiques caractéristiques ;
- exclusion des autres causes possibles ;
- exhaustivité et fiabilité des données fournies par la déclaration du cas ;
- mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament au développement d'un effet indésirable (relation dose-effet).

Encadré 2 : La fréquence des effets indésirables d'un médicament est fonction du nombre d'animaux affectés par rapport au nombre d'animaux traités. La codification de cette fréquence en vigueur en Europe est la suivante :

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Incidence	>1/10	1-10/100	1-10/1000	1-10/10 000	<1/10 000