

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 1993

THESE n° 218

CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES
ETUDE SUR TROIS ANS AU CHU DE LIMOGES
ET IDENTIFICATION
PAR SPECTROMETRIE INFRAROUGE



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 7 Juin 1993

par

Sylvie DHIERSAT

née le 26 Mars 1964 à Angoulême (Charente)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur C. RABY **PRESIDENT**
Monsieur C. MOESCH, *Maître de Conférences* **JUGE**
Mademoiselle M. MOUNIER, *Maître de Conférences* **JUGE**
Monsieur T. NICOT, *Docteur en Pharmacie* **JUGE**

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN de la faculté : Monsieur le Professeur Claude RABY

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Axel GHESTEM
Monsieur Gilles DREYFUSS, Maître de Conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique - Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie thérapeutique - Chimie organique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François-Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

Qui m'ont offert la possibilité de réaliser
mon ambition,
En remerciement de la confiance et du soutien
qu'ils ont su m'apporter,
Que ce travail soit pour eux la juste récompense
de tous leurs efforts
Avec tout mon amour,

A ma soeur, Nadine,

Qui m'a activement soutenu et encouragé tout
au long de mes études,
Qu'elle trouve ici le témoignage de ma
reconnaissance et de ma profonde affection.

A Laurent,

Pour son soutien et son aide affectueuse.

A ma famille,

A mes amis de la faculté de Pharmacie de Limoges,

A tous mes amis et proches.

A Madame RIFFAUD,

A Madame LABAISSE,

Que je remercie tout particulièrement pour leur
patience , leur disponibilité et la qualité de
la mise en page.

A Olivier,

Pour sa contribution à ce travail.

**A Monsieur Le Professeur Claude RABY
Doyen de La Faculté de Pharmacie de LIMOGES
Professeur des Universités de Pharmacie Chimique
et Chimie Organique**

Vous nous faites l'honneur d'accepter la
Présidence du jury de notre thèse.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer
notre profond respect et notre
reconnaissance pour l'enseignement que vous
nous avez dispensé et les conseils par
lesquels vous avez guidé nos études.

A Monsieur Christian MOESCH
Docteur es Sciences Pharmaceutiques
Maître de conférences en Chimie Organique

Nous vous sommes très reconnaissant d'avoir accepté de diriger ce travail et vous remercions pour le concours précieux de votre expérience, votre rigueur scientifique, vos multiples conseils et votre totale disponibilité.

C'est en rendant hommage à vos qualités humaines et pédagogiques que nous vous demandons de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Mademoiselle Marcelle MOUNIER
Docteur es Sciences Pharmaceutiques
Maître de conférences des Universités en
Microbiologie.
Praticien hospitalier.

Nous vous remercions d'avoir accepté avec
spontanéité de participer à ce jury de
thèse.

Pour votre gentillesse et vos
encouragements, qu'il nous soit permis de
vous exprimer notre très respectueuse
considération.

A Monsieur Thierry NICOT
Docteur en Pharmacie
Interne des Hôpitaux de Limoges

Qui nous fait l'honneur de s'intéresser à
ce travail et de participer au jury de
cette thèse.

Qu'il en soit vivement remercié.

Monsieur Le Professeur Claude LEROUX-ROBERT
Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous remercions pour votre
contribution à ce travail et vous prions de
trouver ici l'expression de notre profonde
reconnaissance.

**A toutes Les techniciennes du Laboratoire de
Bactériologie du CHU de Limoges (Pr. DENIS)**

Nous vous sommes très reconnaissants pour
l'accueil chaleureux que vous nous avez
réservé au sein de votre laboratoire et par
votre aide dans la recherche des éléments
nécessaires à l'élaboration de cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de nos
vifs remerciements.

PLAN

I N T R O D U C T I O N

P R E M I E R E P A R T I E : G E N E R A L I T E S

I - M O Y E N S D ' E T U D E E T D ' A N A L Y S E D E S C R I S T A U X U R I N A I R E S

A - C H O I X D U P R E L E V E M E N T

B - D E P I S T A G E - I D E N T I F I C A T I O N

1 - L E S M E T H O D E S O P T I Q U E S

a - L a m i c r o s c o p i e o p t i q u e

- + L a m i c r o s c o p i e à p o l a r i s a t i o n
- + L a c e l l u l e d e M a l a s s e z

b - L a m i c r o s c o p i e é l e c t r o n i q u e à b a l a y a g e

c - I n t é r ê t d e l ' e x a m e n o p t i q u e

2 - L E S M E T H O D E S S P E C T R A L E S

a - L a s p e c t r o p h o t o m é t r i e i n f r a r o u g e d i s p e r s i v e

- + p r i n c i p e
- + a p p a r e i l l a g e
- + m é t h o d e d e p r é p a r a t i o n d e s é c h a n t i l l o n s
- + r é s u l t a t s
- + d i s c u s s i o n

b - La spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier

+ principe

+ appareillage

+ intérêt de la méthode

c - Irradiation en lumière ultraviolette à 254 nm et 366 nm

3 - LES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES

a - La chromatographie sur couche mince

b - La chromatographie liquide haute pression

II - CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES PROPREMENT DITES

A - LES SULFAMIDES

1 - LE SULFAMETHOXAZOLE

a - Pharmacocinétique

b - Critères d'identification

2 - LA SULFAGUANIDINE

3 - LA SULFADIAZINE

a - Pharmacocinétique

b - Cristallureries de sulfadiazine

c - Mécanisme des cristallureries de sulfadiazine

B - LES AMINOPENICILLINES

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - CRITERES D'IDENTIFICATION

3 - MECANISME DES CRISTALLURIES D'AMINOPENICILLINES

a - Rôle de la diurèse

b - Rôle de la dose

c - Rôle du pH

4 - COMPLICATIONS RENALES CRISTALLOGENES

C - LA NITROFURANTOINE

D - LES QUINOLONES

1 - LES QUINOLONES CLASSIQUES

a - L'acide oxolinique

b - L'acide pipémidique

2 - LES NOUVELLES QUINOLONES

a - La norfloxacin

b - La ciprofloxacine

3 - CONCLUSION

E - LES CEPHALOSPORINES DE 1^{ère} GENERATION

1 - LA CEFAZOLINE

2 - LA CEFALOXINE

F - LA PHENAZOPYRIDINE

G - LE TRIAMTERENE

1 - LE MEDICAMENT

a - Pharmacologie

b - Solubilité du triamterène et de ses métabolites

2 - REVUE DE LA LITTERATURE

H - L'ACICLOVIR

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - PRECAUTIONS D'EMPLOI DU MEDICAMENT

3 - CRISTALLURIES D'ACICLOVIR

I - LA GLAFENINE

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - CRISTALLURIES DE GLAFENINE

3 - MECANISMES DE FORMATION DES CRISTALLURIES DE
GLAFENINE

J - L'ANTRAFENINE

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - CRISTALLURIES D'ANTRAFENINE

K - LA PRIMIDONE

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - CRISTALLURIES DE PRIMIDONE

L - L'ALLOPURINOL - L'OXYPURINOL

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - MODE D'ACTION DU MEDICAMENT

3 - CRISTALLURIES

a - Cristalluries de xanthine

b - Cristalluries d'oxypurinol

M - LA 6-MERCAPTOPURINE

III - CRISTALLURIES PHYSIOLOGIQUES INDUITES
PAR DES MEDICAMENTS

A - LE PIRIDOXILATE

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - CRISTALLURIES INDUITES PAR LE PIRIDOXILATE

B - L'ACETAZOLAMIDE

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

3 - CRISTALLURIES INDUITES PAR L'ACETAZOLAMIDE

C - LA BENZIODARONE

D - LES EXTRAITS PANCREATIQUES

E - LE METHOXYFLURANE

F - L'OXALATE DE NAFTIDROFURYL

1 - PHARMACOCINETIQUE

2 - CRISTALLURIES

D E U X I E M E . P A R T I E : R E S U L T A T S E X P E R I M E N T A U X

I - D I F F E R E N T S T Y P E S D E C R I S T A L L U R I E S M E D I C A M E N T E U S E S I D E N T I F I E E S A U L A B O R A T O I R E

A - M A T E R I E L E T M E T H O D E

1 - M A T E R I E L

2 - M E T H O D E

B - R E S U L T A T S

1 - L E S S U L F A M I D E S

a - L a s u l f a d i a z i n e

b - L e s u l f a m é t h o x a z o l e

2 - L E S A M I N O P E N I C I L L I N E S

3 - L ' O X A L A T E D E N A F T I D R O F U R Y L

II - F R E Q U E N C E D E S C R I S T A L L U R I E S M E D I C A M E N T E U S E S A U C . H . U . D E L I M O G E S - E T U D E S Y S T E M A T I Q U E S U R 3 A N S

A - P R O T O C O L E D ' E T U D E

B - RESULTATS

1 - CRITERES D'IDENFIFICATION

2 - LES CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES

3 - CORRELATIONS CRISTAUX - SEXES

III - DISCUSSION

C O N C L U S I O N

INTRODUCTION

La présence de cristaux dans les urines est un phénomène connu depuis longtemps; les premières observations datent en effet de 1840, époque à laquelle BIRD signalait la présence dans les urines de cristaux d'oxalate de calcium en forme "d'enveloppe".

Plus tard, d'autres types de cristalluries ont été décrits et notamment la présence de cristaux d'origine médicamenteuse.

On sait depuis 50 ans que certains médicaments sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale liée à une précipitation intratubulaire de cristaux médicamenteux, les premières molécules incriminées ayant été les sulfamides antibactériens.

Les cristalluries médicamenteuses représentent toutefois un phénomène relativement exceptionnel si l'on en juge par le faible nombre de cas publiés dans la littérature.

Cependant, le rôle des médicaments dans la composition des cristalluries est certainement sous-estimé. Les raisons principales nous paraissent être la qualité insuffisante des moyens couramment mis en oeuvre pour l'analyse des cristaux et les difficultés d'identification de ces cristaux.

A ce titre, l'utilisation de méthodes physiques globales comme la spectrophotométrie infrarouge devrait permettre une caractérisation sans ambiguïté des cristaux inhabituels.

La présence de cristaux ou d'agrégats cristallins dans les urines ne constitue pas, par elle-même, un phénomène pathologique; mais les risques potentiels et réels des complications rénales liées à ces cristalluries devraient inciter à une recherche plus systématique et à une reconnaissance à bon escient des cristalluries médicamenteuses.

Après avoir décrit les moyens d'étude et d'analyse utilisés pour la reconnaissance et l'identification de ces cristaux, nous ferons un inventaire des molécules incriminées. Puis, dans le cadre d'une étude systématique sur une période de 3 ans des cristalluries dépistées dans le laboratoire de Bactériologie du CHRU de LIMOGES, nous évaluerons la fréquence de ces cristalluries iatrogènes et présenterons les différents aspects morphologiques des cristaux observés pendant notre étude.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

I - MOYENS D'ETUDE ET D'ANALYSE DES CRISTAUX URINAIRES

La plupart des processus lithogènes sont initiés et nourris par des épisodes de cristallurie. L'étude de la cristallurie constitue donc un moyen simple et efficace de surveillance du sujet lithiasique à condition qu'elle soit réalisée dans des conditions satisfaisantes de recueil et de conservation des urines. L'interprétation des résultats doit tenir compte de divers critères, en particulier la nature, l'abondance, la taille, le faciès, l'agrégation mais aussi la fréquence des cristaux.

La seule utilisation de la microscopie optique comme méthode d'analyse est insuffisante étant donné la variabilité des espèces cristallines d'une espèce considérée.

A - CHOIX DU PRELEVEMENT (1)

Il convient de bien choisir le prélèvement. Les urines de 24 heures doivent être exclues car la sursaturation peut induire in vitro, pendant la période de recueil, une cristallisation absente à l'émission. De même, les urines post-prandiales sont déconseillées car leur composition et leur pH sont trop influencés par le repas qui les précède. On utilise soit les urines fraîches du matin à jeun, recueillies entre 9 heures et 11 heures, soit l'urine de la nuit, recueillie le matin au réveil. Le dernier prélèvement semble préférable car il représente une sorte de compromis entre les effets de nutrition, du métabolisme, de l'acidification urinaire et de la restriction hydrique nocturnes. C'est l'un des plus concentrés chez la majorité des sujets, et il donne un bon reflet du risque lithogène. Conservé idéalement à 37°C ou, à défaut, à température ambiante si celle-ci ne descend pas durablement au dessous de 20°C, le prélèvement doit être analysé dans les 2 heures qui suivent la miction.

IL est peut être souhaitable de recueillir les urines en vase de DEWAR pour prévenir toute baisse de température susceptible d'entraîner une évolution de la phase cristalline;

Cependant la conservation à 37°C plus que la conservation à température ambiante, si elle n'est pas précédée d'un recueil des urines dans des conditions stériles, est beaucoup plus favorable à la prolifération bactérienne avec tous les risques de variations de pH et de modifications de la cristallurie qui en découlent (2).

B - DEPISTAGE - IDENTIFICATION

L'examen doit se faire préférentiellement sur l'urine homogénéisée par retournement du flacon et non sur le culot de centrifugation (1).

L'avantage de cette procédure est, outre sa simplicité, d'améliorer la discrimination entre les urines des sujets normaux et lithiasiques.

HALL-SON PC et ROSE GA proposent d'ajuster préalablement l'osmolarité par évaporation sous pression réduite (3). Le prélèvement se fait dans le 1/4 inférieur du flacon.

Toute étude de cristallurie doit comporter au maximum:

- la mesure précise du pH (à 0,1 unité près).
- la cytologie, incluant la numération des leucocytes, hématies, cellules épithéliales et la recherche semi-quantitative des cylindres et du mucus, éventuellement des bactéries et levures,
- l'identification exhaustive de toutes les espèces cristallines ou amorphes présentes,

- La numération de chaque espèce cristalline séparément, les espèces précipitées faisant l'objet d'une évaluation semi-quantitative.

En complément de ces données, il est utile de déterminer :

- Les tailles moyennes et maximales des cristaux,
- Le nombre d'agrégats cristallins (un agrégat est défini comme l'association d'au moins 3 cristaux),
- Les tailles moyennes et maximales des agrégats.

Les résultats des comptages sont exprimés par millimètre-cube d'urine; seules des méthodes optiques, utilisant un microscope optique ou électronique, permettent d'obtenir ces informations.

* Si cristaux habituels (phosphates, urates, oxalates) et si taille inférieure à 3 microns :

- . pas de cristallurie si moins de 10 particules/mm³
- . cristallurie positive si le nombre des particules est supérieure ou égale à 10/mm³

* Si cristaux inhabituels ou si taille supérieure à 3 microns :

- . cristallurie positive.

Le microscope optique est seul applicable à la "routine". Il doit être équipé de la polarisation si l'on veut identifier correctement les espèces cristallines. Cependant, certains cristaux peuvent être difficiles à différencier les uns des autres, ce qui impose parfois le recours à la spectrophotométrie ou à la microscopie infrarouge (4).

1 - LES METHODES OPTIQUES (5,6)

a - LA MICROSCOPIE OPTIQUE

+ La microscopie à polarisation

La microscopie à polarisation permet à partir d'un aliquot de cristallurie, de déterminer la plupart des espèces cristallines présentes et d'observer leur répartition dans l'échantillon.

Cette méthode est essentielle à l'analyse des cristaux urinaires. Dans la presque totalité des cas, les cristaux peuvent être identifiés par leurs morphologies et leurs caractéristiques en lumière polarisée. La confusion entre certaines espèces cristallines de morphologie voisine peut alors être évitée grâce à la détermination précise du pH de l'échantillon analysé. En effet, il existe des espèces cristallines qui n'apparaissent pas dans l'urine en dehors de certaines zones de pH (exemple de l'acide glafénique soluble en milieu alcalin qui ne cristallise qu'à pH acide).

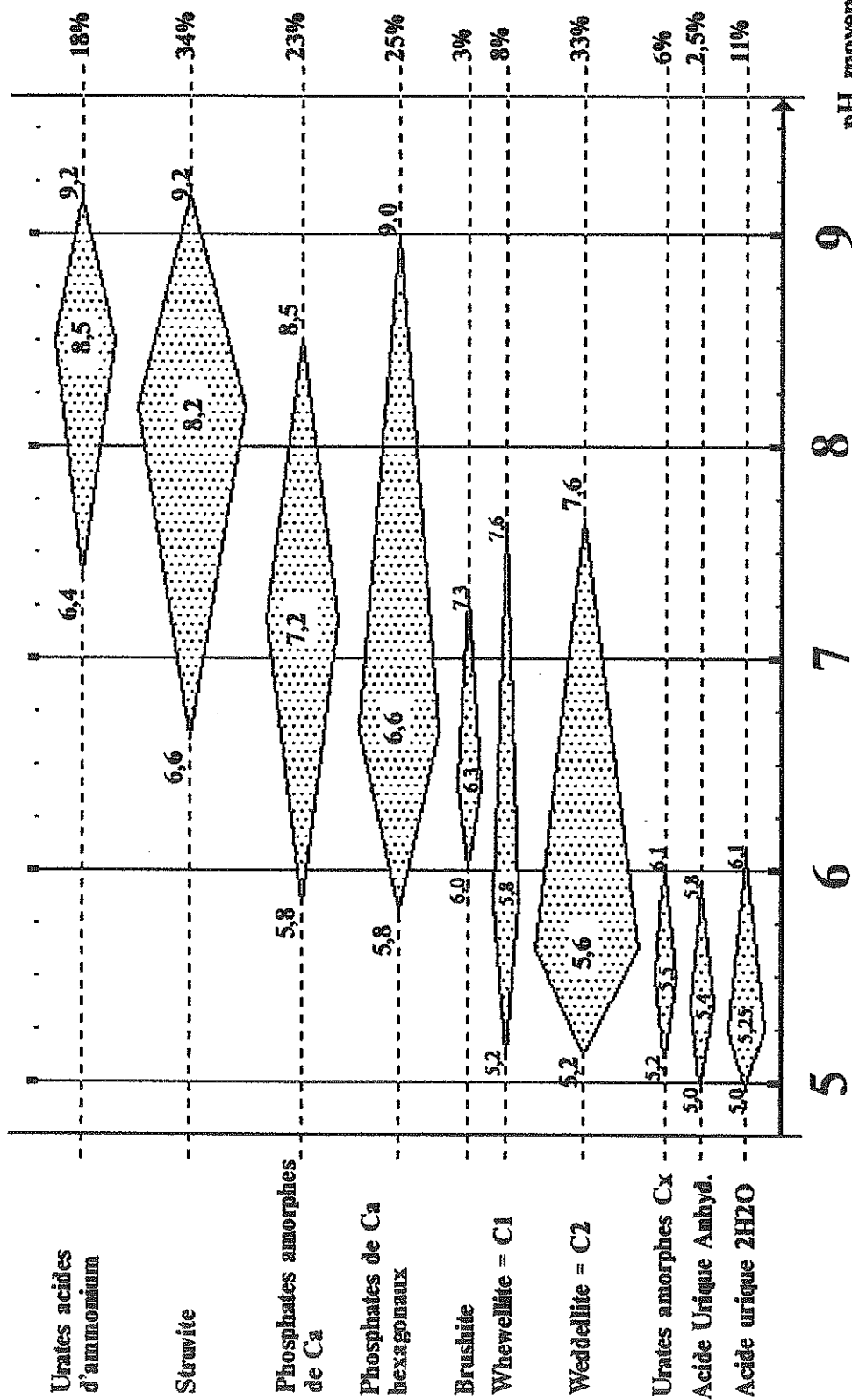
TABLEAU I : Corrélation cristaux - pH

Nature des cristaux	pH moyen de précipitation
Acide urique dihydraté	5,25
Acide urique anhydre	5,4
Acide urique amorphe	5,5
Weddellite	5,6
Chlorhydrate de N-acéthylsulfaméthoxazole	5,7
Whewellite	5,8
Brushite	6,4
Phosphate amorphe de calcium	6,7
Phosphate amorphe de calcium carbonaté	7,4
Cystine	7,6
Struvite	8,5

Corrélation Cristallurie_pH

Nature des cristaux

Fréquence de la cristallurie



pH moyen de précipitation

+ La Cellule de Malassez

La numération sur cellule de Malassez de chaque espèce cristalline présente dans l'urine permet d'apprécier la répartition des différentes phases au sein du mélange.

La cellule de Malassez a une capacité de 1 mm³. Le quadrillage gravé au fond de la cellule la divise en 100 rectangles égaux. Certains de ces rectangles sont eux-mêmes divisés en plus petites unités par des striations régulièrement disposées. De gauche à droite, une rangée verticale sur deux est striée verticalement. De haut en bas, une rangée horizontale sur deux est striée horizontalement. Si bien que 2 rectangles contigus ne sont jamais semblables ; en effet, il est des rectangles vides, d'autres striés verticalement ou horizontalement, d'autres encore quadrillés, chacun d'eux correspond à 1/100 de mm³.

Il existe des cellules de Malassez simples et doubles. La cellule double n'a aucun avantage marqué et comporte le risque de confusion entre les contenus des deux unités, elle doit donc être exclue.

L'identification et le comptage sont faits sous grossissement (6x400) pour éviter au maximum les erreurs d'interprétation.

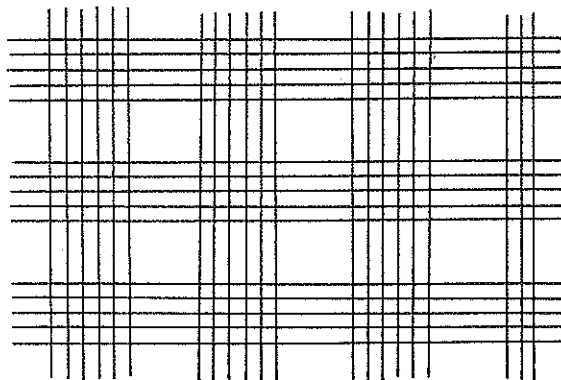


Figure 2 : La cellule de Malassez

b - LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (MEB)

La MEB permet d'examiner les structures fines des cristaux en trois dimensions et d'observer les faciès cristallins à un fort grossissement (6x1000 à 10 000) donc de déterminer les espèces cristallines.

De plus, un analyseur X,EDAX couplé au microscope permet l'identification dans le cristal des atomes de numéro atomique Z supérieur à 11 (Na, Cl, K ...).

c - INTERET DE L'EXAMEN OPTIQUE

L'examen optique permet le dépistage et dans la plupart des cas l'identification des cristaux d'après leur morphologie.

Il s'agit d'une méthode rapide, simple d'utilisation, de haute sensibilité et de faible coût.

2 - LES METHODES SPECTRALES

L'introduction de méthodes spectrales dans l'analyse des cristaux urinaires permet une identification beaucoup plus précise de certains constituants cristallins (7).

a - LA SPECTROPHOTOMETRIE INFRAROUGE DISPERSIVE

+ principe (6,8,9)

Une molécule n'est pas une structure figée ; elle est constituée d'atomes reliés entre eux par des liaisons chimiques que l'on peut comparer à des ressorts.

Les différents atomes d'une même molécule sont donc susceptibles de vibrer les uns par rapports aux autres et de tourner. Ces mouvements de vibration et de rotation sont déclenchés par l'irradiation de la molécule par une radiation électromagnétique de longueur d'onde déterminée, du domaine de l'infrarouge (0,8 - 300 μm).

A chaque mouvement de la molécule correspond l'absorption d'une longueur d'onde particulière, caractéristique du groupe chimique capable d'absorber à cette fréquence, dans la mesure où il y a une modification du moment dipolaire de la molécule. Dans le cas d'une vibration symétrique par rapport au centre de symétrie de la molécule, le moment dipolaire est nul et il n'y a pas de possibilité d'absorption de la radiation.

L'énergie de vibration d'un groupe d'atomes liés est fonction de leurs masses et de la constante de force de leur liaison. Cette énergie est d'autant plus faible que les masses des atomes sont plus grandes.

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

ν = fréquence de la vibration

c = vitesse de la lumière

k = constante de la force de la liaison

μ = masse réduite du groupe d'atomes : Pour un système à 2 atomes de masses respectives m_1 et m_2 , la masse réduite μ est égale à

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$$

Ainsi, à chaque groupe d'atomes susceptibles d'entrer en vibration ou en rotation suivant une fréquence qui lui est propre, correspond une bande d'absorption à une longueur d'onde déterminée. Pour des raisons pratiques, les spectroscopistes utilisent de préférence à la longueur d'onde elle-même, le nombre d'onde $\bar{\nu}$ en raison de ses valeurs numériques plus simples

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda}$$

$\bar{\nu}$ = nombre d'onde
en cm^{-1}

λ = longueur d'onde
en cm

En analyse de routine, les spectres sont enregistrés entre 4000 et 200 cm^{-1} , ce qui fournit tous les éléments d'identification nécessaires pour déterminer les compositions qualitatives (organique et minérale) et quantitatives des cristaux urinaires. Sous l'influence d'un rayonnement infrarouge, une structure simple à trois atomes peut montrer deux sortes de vibration :

- Les vibrations de valence (tableau II)

Les vibrations de valence résultent du mouvement des atomes le long de l'axe de liaison qui les relie, comme si cette liaison s'allongeait et se raccourcissait. Ce type de vibration est noté ν et porte la dénomination anglaise "stretching".

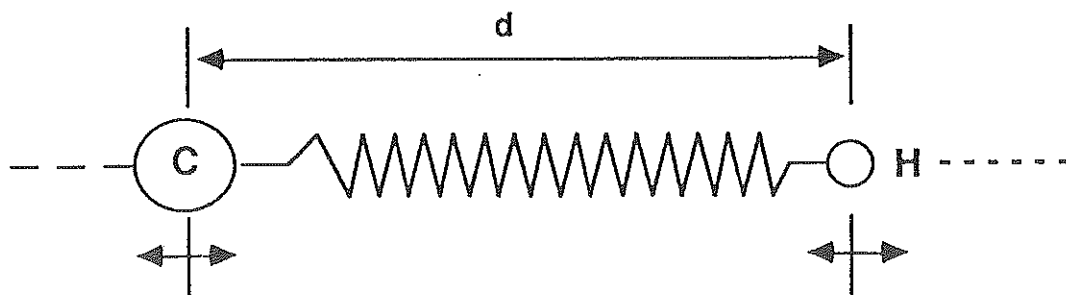


TABLEAU II : Vibrations de valence
 (Exemples de fréquences d'absorption caractéristiques
 de quelques groupes fonctionnels)

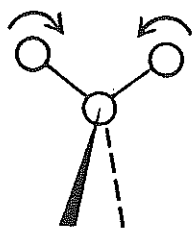
NATURE DU GROUPE VIVANT		BANDE D'ABSORPTION IR	
LIAISON	TYPE DE COMPOSE	FREQUENCE (cm ⁻¹)	INTENSITE
$\begin{array}{c} \\ -C-H \\ \end{array}$	alcane	2850-2960	forte
$\begin{array}{c} \\ =C-H \\ \end{array}$	alcène, arène	3010-3100	moyenne
$\begin{array}{c} >C=O \end{array}$	cétone	1705-1725	forte
	aldéhyde	1720-1740	forte
	acide carboxylique	1700-1725	forte
	ester	1730-1750	forte
	anhydride d'acide	1800-1850	forte

- Les vibrations de déformation angulaire (tableau III)

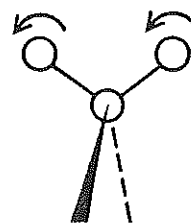
Dans ce type de vibration notée encore "bending", la position change par rapport à l'axe de la liaison originale et le déplacement alternatif des atomes entraîne une modification de l'angle des liaisons.

Ces mouvements de déformation angulaire peuvent être de différents types:

* dans le plan des 3 atomes considérés, du type cisaillement ("scissoring") ou rotation plane ("rocking")

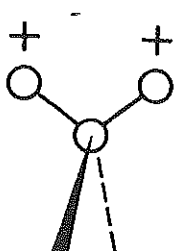


cisaillement

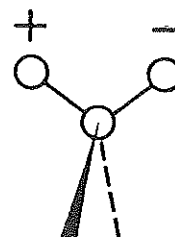


rotation plane

* hors du plan, du type balancement ("Wagging") ou du type torsion ("twisting")



balancement



torsion

Ces vibrations de déformation, notées δ nécessitent un plus faible apport énergétique que les premières et s'observent donc à des longueurs d'onde supérieures à celles des vibrations de valence ; Leur intensité est généralement plus faible (9).

Tableau III
Vibrations de déformation
(exemples de fréquences d'absorption)

COMPOSÉS	VIBRATION	FRÉQUENCE (cm ⁻¹)
Amine primaire	δ_{N-H} (dans le plan)	1560 - 1640
	δ_{N-H} (hors du plan)	650 - 900
Noyau benzénique	δ_{C-H}	
- 5 H adjacents	—————	{ 730 - 770 690 - 710
- 4 H adjacents	—————	735 - 770
- 3 H adjacents	—————	750 - 810
- 2 H adjacents	—————	800 - 860

Ces phénomènes vibratoires peuvent être modulés par différents paramètres (9) :

- la nature des liaisons interatomiques,
- la masse des atomes,
- l'existence ou non de liaisons supplémentaires intra ou inter-moléculaires,
- les contraintes stériques imposées par des édifices rigides ou des groupements volumineux,
- la concentration de l'échantillon : si celle-ci est trop faible, les bandes d'absorption les moins intenses sont difficilement interprétables;
- l'état solide, liquide ou gazeux sous lequel l'échantillon est examiné.

Tous ces paramètres peuvent provoquer le déplacement des bandes prévues, modifier leur forme ou faire apparaître des bandes surnuméraires.

Il est par conséquent délicat d'assigner chaque bande observée à une vibration précise. En outre, cette complexité des spectres-infrarouges constitue, précisément, leur intérêt puisqu'ils sont de fait uniques et caractéristiques des composés analysés.

L'enregistrement du spectre peut s'effectuer selon différentes modalités, soit en transmission, soit en densité optique, ce qui permet dans ce dernier cas une estimation semi-quantitative des constituants d'un mélange.

+ Appareillage

- Spectrophotomètre IR BECKMAN 4250, couvrant l'intervalle 4000 - 200 cm^{-1}
- Mortier et pilon en agate, 65 mm de diamètre
- Nécessaire à pastillage pour pastilles de 13 mm de diamètre
- Nécessaire à micro-pastillage pour pastilles de 3 mm de diamètre permettant d'analyser des échantillons très petits pesant quelques dizaines de microgrammes.
- Presse manuelle BECKMAN P 16 Ref.198701
- Pompe à vide à palettes ALCATEL 1012
- Etuve MEMMERT U 25 , à circulation d'air
- Bromure de potassium pur et sec pour spectrophotométrie dans l'infrarouge (MERCK Ref 4907)

+ Méthode de préparation des échantillons

L'échantillon (environ 1 mg) est broyé finement et de façon homogène dans un mortier en agate, puis dilué au sein de 200 mg de bromure de potassium. Le bromure de potassium est un solide transparent au rayonnement infrarouge de 4000 à 300 cm^{-1} .

La poudre obtenue est alors introduite dans un moule à pastiller, soumise pendant deux à cinq minutes à l'action d'une pompe à vide de manière à éliminer l'humidité résiduelle, et simultanément comprimée (pression de dix tonnes) pour obtenir une pastille fine et transparente. Cette pastille est ensuite placée dans le faisceau échantillon du spectrophotomètre ; le spectre est enregistré en 15 minutes à la vitesse de 300 $\text{cm}^{-1}/\text{min}$.

+ Résultats

Chaque spectre est caractéristique d'une molécule, d'une famille de molécules voisines ou d'un mélange déterminé. Les positions, forme et intensité de chaque bande d'absorption sont spécifiques de l'échantillon examiné. Le repérage des bandes d'absorption se fait au moyen des nombres d'onde ν tandis que l'estimation semi-quantitative des constituants est déterminée par rapport à l'intensité des bandes.

La position des différentes bandes d'absorption infrarouge permet de faire une première interprétation orientant vers une certaine catégorie de composé. Puis la comparaison du spectre obtenu avec les spectres des produits de référence vont permettre d'établir l'identité ou non de l'échantillon. Toutefois, en l'absence de références précises, d'autres méthodes analytiques seront généralement nécessaires pour déterminer la nature d'une substance. Donc, en pratique courante, la spectrophotométrie IR est une méthode essentiellement comparative (9).

+ Discussion

La spectrophotométrie IR est une méthode particulièrement efficace pour l'analyse des cristaux urinaires de morphologie inhabituelle. Elle représente une méthode simple, rapide, sensible et très spécifique. Elle identifie avec certitude pratiquement tous les composés (9).

Cette méthode utilise une faible quantité de matières (1 à 2 mg, voire 1/10 mg). Elle permet l'analyse quantitative de l'échantillon examiné, basée sur la notion de fréquence de vibration de chaque fonction organique ainsi que l'analyse semi-quantitative des divers constituants par mesure des surfaces des pics d'absorption.

Son application paraît particulièrement adaptée à l'analyse en routine. Cependant, si l'identification d'un produit pur est aisée par les méthodes comparatives, il n'en est pas toujours de même lorsque le spectre est celui d'un mélange de plusieurs composés dont certains sont minoritaires. Le recouvrement partiel ou total de certaines bandes caractéristiques et les variations dans l'intensité de ces absorptions obligent à un examen minutieux de tout le tracé. Dans ce cas, la mise en évidence d'un composé mineur mais aussi la détermination quantitative des constituants du mélange peuvent nécessiter la prise en considération de vibrations secondaires.

b - LA SPECTROPHOTOMETRIE INFRAROUGE A TRANSFORMEE DE FOURIER

La nouvelle génération de spectrophotomètres infrarouges à transformée de FOURIER (IRTF) décuple les possibilités de la méthode, par sa rapidité (acquisition des données spectrales en moins d'une minute), sa précision et sa sensibilité.

Elle permet également un traitement informatique des spectres, à savoir :

- conversion d'un spectre en transmission en un spectre en absorbance,
- addition ou soustraction de spectres de façon à mieux détecter les différents constituants, notamment les composés mineurs d'un mélange complexe,
- agrandissement des zones spectrales présentant de l'intérêt,
- redressement, lissage de la ligne de base,
- recherche automatique d'un spectre inconnu dans des bibliothèques spécialisées.

+ Principe (10)

Le principe de la spectrophotométrie IRTF est de générer un interférogramme obtenu à l'aide d'un interféromètre de MICHELSON. Le spectre est obtenu par transformée de FOURIER de cet interférogramme.

Le schéma de principe d'un interféromètre de MICHELSON est représenté sur la figure 3. Il comprend :

- une source S qui émet des radiations dans le domaine étudié,

- une lame mince à face parallèle, appelée séparatrice, Se. Son épaisseur est choisie pour que son pouvoir de transmission soit sensiblement égal à son pouvoir de réflexion dans le domaine de l'infrarouge étudié.

Le faisceau de la source est ainsi séparé en 2 faisceaux I_t et I_r ayant à peu près la même intensité. Le faisceau I_r est réfléchi par un miroir fixe, M_f ; le faisceau I_t par un miroir mobile, M_m . Un dispositif permet de connaître la distance, l , de ce miroir au plan O symétrique de M_f par rapport à la séparatrice.

Après leur réflexion sur les miroirs M_f et M_m , les faisceaux I_r et I_t sont à moitié réfléchis et transmis par la séparatrice. Il y a combinaison des vibrations lumineuses ; le faisceau résultant I_a est focalisé en E où l'on peut placer l'échantillon E. L'énergie est mesurée le plus souvent avec un détecteur deutérium - triglycine sulfate (DTGS), parfois par un détecteur mercure - cadmium - tellure (MCT) ou par un détecteur de GOLAY.

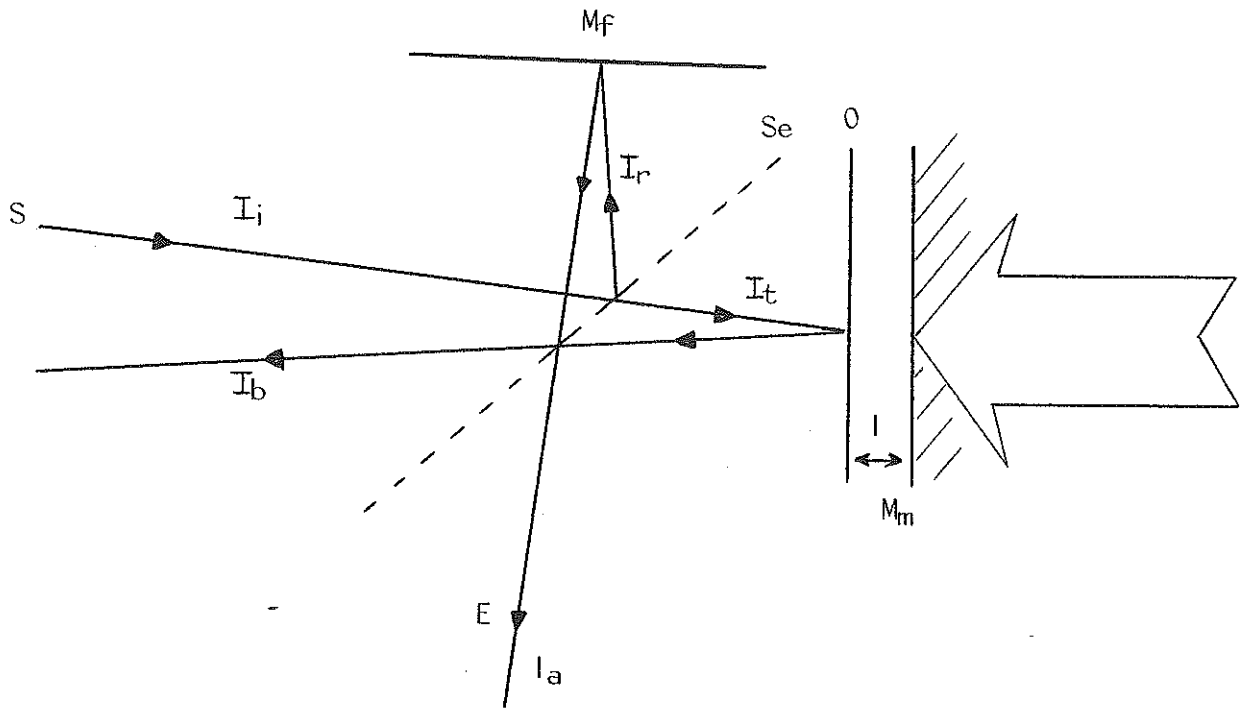


figure 3 : Schéma d'un interféromètre de MICHELSON

+ Appareillage

- Spectrophotomètre IRTF BRUKER IFS 48, couvrant l'intervalle 4000-400 cm^{-1} , équipé d'un passeur linéaire d'échantillons.

Sur le plan informatique, l'appareil dispose d'une banque de données spécifiques aux calculs urinaires (7) ainsi que d'une bibliothèque de spectres de substances médicamenteuses (10)

+ Intérêt de la méthode

L'analyse IR par transformée de FOURIER donne de très bons résultats et permet d'identifier de nombreux composants.

IL s'agit d'une technique présentant de nombreux avantages par rapport à un système dispersif (11) :

- **Avantage de " JACQUINOT "** : pour une résolution donnée, l'énergie pour un spectrophotomètre à transformée de FOURIER est de 40 à 50 fois supérieure à celle d'un spectrophotomètre dispersif.

- **Avantage de " FELGETT "** ou avantage de Multiplex :
Dans un même temps qu'un système dispersif mesure un élément de résolution $\Delta\sigma$, l'interféromètre examine un spectre complet. Si N est égal à la gamme spectrale divisée par la largeur de la bande spectrale, l'interféromètre sera pour une mesure N fois plus rapide qu'un spectrophotomètre dispersif.

- **Avantage de " CONNE "** : meilleure précision en longueur d'ondes à condition que le déplacement et le positionnement du miroir mobile soient parfaitement contrôlés.

- **Avantage relatif à la lumière parasite** : chaque longueur d'onde de l'interféromètre est modulée à une fréquence différente ; La lumière parasite est très limitée.

- **L'échauffement de l'échantillon** par influence de la source est très faible car il en est très éloigné.

- **Simplicité mécanique** : un seul élément en mouvement = le miroir mobile alors que pour un système dispersif il y a une rotation du réseau, des filtres, utilisation de cames pour le défilement des longueurs d'onde, l'ouverture des fentes.

La spectrophotométrie IRTF est actuellement la méthode la mieux adaptée pour l'analyse des divers constituants et des associations moléculaires présentes dans les cristallurines (9).

**c - IRRADIATION EN LUMIERE ULTRAVIOLETTE A 254 nm
- ET 366 nm**

Certains groupements fonctionnels ou squelettes moléculaires ont un spectre d'absorption caractéristique en UV. IL en est ainsi de médicaments porteurs de cycles aromatiques, condensés ou non, qui peuvent être détectés et identifiés par leur spectre UV, alors que la méthode infrarouge ne permet pas de les distinguer aisément s'ils sont masqués par des constituants majoritaires. C'est le cas de la glafénine qui apparaît jaunâtre et du triamtérène qui donne une fluorescence bleue intense à 366 nm.

Dans ces 2 exemples, l'absorption en UV est d'autant plus utile dans l'analyse des cristalluriques que les métabolites formés précipitent en granulations plus ou moins fines, ce qui les rend difficiles à différencier de bon nombre de sédiments urinaires.

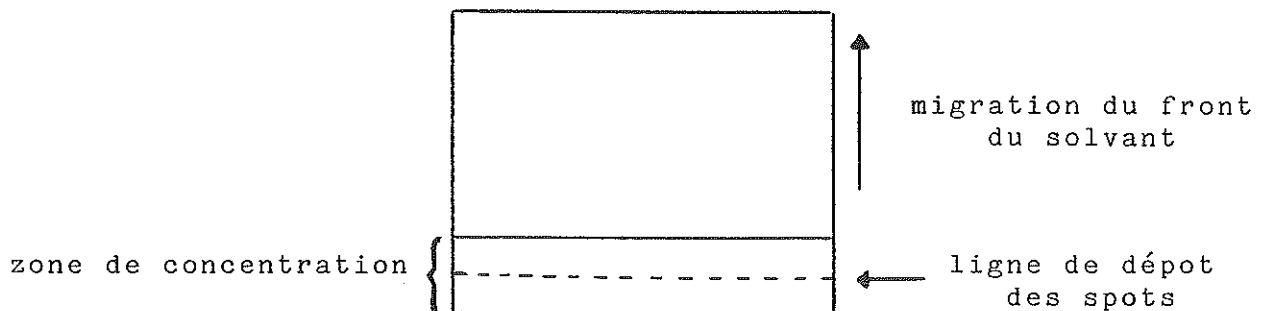
C'est une technique simple qui consiste à solubiliser une partie de l'échantillon dans l'éthanol et à l'examiner sous lampe ultraviolette à 254 et 366 nm (lampe Prolabo VL-6 LC).

3 - LES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES

a - LA CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE (CCM)

La CCM est une méthode simple et peu coûteuse qui consiste à traiter la cristallurie par un solvant d'extraction approprié et à faire migrer l'extrait sur une plaque de gel de silice le plus souvent, grâce à un solvant de migration, ceci dans des conditions précises déterminées en fonction des corps recherchés. L'identification se fait par rapport à des substances de référence.

L'examen à l'oeil nu et/ou sous lumière ultraviolette révèle des taches dont les rapports frontaux (Rf) sont calculés. Le rapport frontal est égal au quotient de la distance de migration de la tache sur la hauteur du front du solvant. Ces 2 valeurs sont mesurées à partir de la ligne de dépôt des spots.



La chromatographie sur couche mince haute performance utilise des plaques d'une granulométrie plus fine (5 μm contre 10 μm pour les plaques CCM classiques) et présentant éventuellement une fine zone de concentration des spots au départ de la migration.

La chromatographie sur couche mince haute performance (ou "HPTLC" en anglais) présente certains avantages :

- distance et temps de migration plus courts
- consommation en solvants diminuée
- possibilité d'un plus grand nombre de dépôts par plaque

Le choix de l'une des méthodes est guidé par les valeurs des coefficients de diffusion des solutés à séparer :

- si la séparation est facile, la différence entre R_f est importante et la CCM offre tous les avantages précités.
- si la séparation requiert une haute résolution, il faut faire un essai comparatif des 2 méthodes.

b - LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PRESSION (CLHP)

La sensibilité de cette méthode permet le dosage des médicaments et de leurs métabolites dans les liquides biologiques (urine, sang).

II - CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES PROPREMENT DITES

Nous pouvons considérer qu'il existe deux grands types de cristalluries médicamenteuses :

- celles dont les cristaux sont constitués de principes actifs médicamenteux ou de leurs métabolites urinaires, que nous allons étudier dans ce chapitre,

- celles qui sont constituées de produits physiologiques mais néanmoins induites par des médicaments que nous étudierons dans le chapitre III.

A - LES SULFAMIDES

Depuis plus de 40 ans, les sulfamides sont connus pour être générateurs de cristalluries. Plus de 150 cas ont été publiés de 1940 à 1950 avec les sulfamides de première génération (12,13). La précipitabilité urinaire de ces sulfamides est due à la solubilité de leurs métabolites N-acétylés. Ces sulfamides de première génération ont, pour la plupart, fait place à des produits plus solubles.

La littérature récente concerne :

- le sulfaméthoxazole (12,14)
- la sulfaguanidine (12,14-16)
- la sulfadiazine (12,13,17-28)

1 - LE SULFAMETHOXAZOLE : Bactrim[®], Eusaprim[®],
Bactekod[®]

DAUDON et Coll (12) rapportent 32 cas de cristalluries constituées de chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole (principal métabolite urinaire du sulfaméthoxazole).

Ce métabolite est de loin la première cause de cristallurie médicamenteuse puisque, dans l'étude menée par DAUDON et Coll, il représente à lui seul plus de la moitié des cas (32/59).

a - Pharmacocinétique

Le sulfaméthoxazole appartient aux sulfamides antibactériens de 2^{ème} génération. Il est rapidement résorbé dans les segments supérieurs de l'intestin grêle. Sa demi-vie est d'environ 9 heures et sa concentration tissulaire est particulièrement importante au niveau rénal. Son pK_a est de 5,6. Il est éliminé à 65 % de la dose ingérée, par voie rénale en 48 heures :

- 15 à 20 % de cette fraction éliminée restent sous forme inchangée, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble en milieu fortement alcalin,
- 20 % sont éliminés sous forme N-conjuguée soluble,
- 50 % sont éliminés sous forme de métabolite N-acétylé qui cristallise fréquemment en losanges au dessous de pH = 6,3 (14).

b - Critères d'identification

Les cristaux de N-acétylsulfaméthoxazole sont aisément confondus avec certains cristaux d'acide urique dihydraté (12). Cependant la morphologie précise des cristaux ainsi que la couleur du culot peuvent aider à les distinguer.

Les cristaux d'acide urique, losangiques également, dits "en navette", ont fréquemment 2 angles opposés plus ou moins arrondis alors que le sulfamide présente 4 angles assez vifs. Les diagonales des cristaux d'acide urique se coupent à angle droit contrairement à celles des cristaux de sulfamide. De plus, le rapport des longueurs de la diagonale la plus courte à la diagonale la plus longue est généralement supérieur à 0,81 pour l'acide urique, inférieur à 0,81 pour le sulfamide. Le culot de centrifugation des urines est très souvent orangé, rouge-brique ou rose en présence d'acide urique, blanc-grisâtre à brun-clair pour le sulfamide. En dehors du spectre infrarouge (14), le meilleur critère de différenciation est vraisemblablement le résultat de la réaction de la murexide, réalisée sur lame de verre à partir du culot de centrifugation. Cette réaction est positive avec l'acide urique, négative avec les sulfamides. D'une manière générale, la solubilité relative des sulfamides dans l'acétone préconisée dans tous les ouvrages spécialisés, devrait aussi aider à la différenciation. La réalité est plus nuancée, car si les sulfamides eux-mêmes sont solubles dans l'acétone, les dérivés N-acétylés le sont beaucoup moins. Leur association à des débris cellulaires ou à des protéines auxquelles ils peuvent être fixés gêne sensiblement leur dissolution.

Dans la plupart des cas, la cristallurie est observée pour des doses thérapeutiques élevées.

2 - LA SULFAGUANIDINE : Ganidan[®], Entercline[®]

Constitué de sulfaguanidine, le Ganidan[®] a la réputation de franchir lentement la barrière intestinale, d'où son emploi comme antiseptique digestif.

Il est fréquemment responsable de cristalluries constituées de N-acétylsulfaguanidine : 4 cas décrits (12, 14, 15) ou par de la N,N-diacétylsulfaguanidine monohydratée: 1 cas décrit (12).

La sulfaguanidine est très peu absorbée au niveau digestif de telle sorte que l'on retrouve dans les urines seulement 15 à 20 % de la dose ingérée (14). Ce pourcentage est augmenté lorsqu'il existe une inflammation du tube digestif (16). L'élimination rénale est rapide pour la sulfaguanidine, plus lente pour son dérivé N-acétylé qui représente 30 à 40 % des métabolites urinaires.

Si la sulfaguanidine est peu soluble (0,2 % dans l'urine à pH = 7,1 et à 37°C), son dérivé N-acétylé l'est encore moins (0,08 % dans les mêmes conditions).

Ceci explique la saturation urinaire facilement atteinte lorsque la prise de sulfaguanidine est de plusieurs grammes par -jour.

Par ailleurs, les deux pK_a de la molécule, $pK_{a1}=11,2$ et $pK_{a2}=13,5$, ne permettent pas d'espérer par alcalinisation des urines une protection efficace contre les risques de cristallisation.

Les cristaux de N-acétylsulfaguanidine se présentent sous la forme de rectangles alors que la N,N-diacétylsulfaguanidine monohydratée cristallise en baguettes agrégées.

3 - LA SULFADIAZINE : Adiazine[®], Antrima[®]

Introduit en 1941, on a reconnu à ce sulfamide une toxicité néphrologique dès 1946 (13). Suite à l'administration de 3 à 6 g par jour de sulfadiazine sur des périodes brèves allant de 1 à 10 jours, on avait remarqué l'apparition de cristalluries, de calculs et des insuffisances rénales aiguës (17). Ce médicament moins utile depuis des années, connaît actuellement un nouvel essor avec la recrudescence des toxoplasmoses cérébrales en particulier chez les patients atteints de sida.

a - Pharmacocinétique

L'absorption du produit est assez rapide après administration per os ; 70 à 80 % de la dose ingérée passent dans le sang et la concentration maximale est atteinte au bout de 3 heures.

La sulfadiazine est acétylée au niveau hépatique dans des proportions de 10 à 60 %. Elle est éliminée par le rein sous forme libre et acétylée.

Sa caractéristique principale, est sa faible solubilité urinaire : une posologie journalière de 4g nécessiterait 16 litres d'urine à pH=5,5 pour maintenir ce médicament en solution (18). Une courte durée d'action, une concentration sérique maximale rapidement atteinte et une élimination urinaire rapide nécessitent des doses fréquentes et élevées pour maintenir des taux sanguins efficaces (19).

b- Cristalluries de sulfadiazine

Une cristallurie de N-acétylsulfadiazine a été identifiée une fois par l'équipe de DAUDON (12,20). Cette cristallurie était associée d'une part à une néo-lithiase pure de ce dérivé, d'autre part à une insuffisance rénale modérée spontanément résolutive par alcalinisation des urines et arrêt du traitement chez un enfant de 13 ans atteint de toxoplasmose évolutive traitée par de fortes doses d'Adiazine[®].

DORFMAN (18) a recensé 12 cristalluries après prise d'Adiazine[®] chez des enfants de 21 mois à 16 ans. Une diurèse forcée alcaline et l'interruption du traitement prescrit à des posologies usuelles ont toujours entraîné la disparition des cristaux.

En 1987, SAHAI et Coll (21) observent un cas de cristallurie de N-acétylsulfadiazine chez un patient développant un sida et atteint de toxoplasmose traitée par 6 g de sulfadiazine par jour. La même année, en Californie, un cas similaire de cristallurie est révélé par OSTER et Coll (22). Toutes ces cristalluries étaient accompagnées d'insuffisance rénale aigue réversible par arrêt du médicament et cure de diurèse alcaline.

Plus récemment, MOLINA et Coll (23) ont décrit 4 cas de patients atteints de sida, traités pour une toxoplasmose cérébrale par des doses élevées de sulfadiazine (4 à 6 g/jour) et qui ont développé une cristallurie médicamenteuse après 7 à 180 jours de traitement. L'examen microscopique des urines découvrait la présence de cristaux de sulfadiazine dont l'aspect en "gerbe de blé" était typique. L'analyse des urines révélait des urines acides (pH allant de 5 à 6).

Le mécanisme habituel de la néphrotoxicité de la sulfadiazine est la formation de cristaux médicamenteux qui peuvent obstruer les tubules rénaux ou, par agrégation, constituer un obstacle sur le reste de l'appareil excréteur. L'expression clinique de cette complication est variable : hématurie macroscopique, colique néphrétique, dysurie, rétention aiguë d'urines. Ces symptômes et l'insuffisance rénale, parfois anurique (24) qui peut s'y associer, apparaissent généralement 3 à 7 jours après le début du traitement (18,25), quelquefois beaucoup plus tard (1 à 6 mois) (21,23).

c - Mécanisme des cristalluries de sulfadiazine

La sulfadiazine est l'un des sulfamides les moins hydrosolubles (26). Sa solubilité dépend essentiellement du pH urinaire et de sa concentration dans les urines. Le degré d'acétylation du médicament et la température des urines semblent moins influencer la solubilité de la sulfadiazine (26,27). Ce principe actif et ses dérivés acétylés sont des acides faibles, très peu solubles et susceptibles de précipiter dans des urines dont le pH est compris entre 5 et 7. In vitro, l'élévation du pH urinaire de 6,5 à 7,5 multiplie par plus de 10 la solubilité de ces substances qui s'ionisent et se transforment en sels solubles (26). La même constatation est faible in vivo où la présence d'une cristallurie est d'autant plus fréquente que les urines sont acides. La durée d'action courte et l'excrétion urinaire rapide (4 heures) de la sulfadiazine justifient, pour le maintien d'un taux sérique efficace lors du traitement initial d'une toxoplasmose cérébrale, des prises rapprochées à des doses élevées, aboutissant à des concentrations urinaires importantes du médicament et de ses métabolites (25).

La réabsorption d'eau dans le tubule rénal peut multiplier par 30 la concentration de sulfadiazine dans les urines distales par rapport à son taux plasmatique (26). L'augmentation de la diurèse réduit la concentration urinaire du sulfamide et en améliore la solubilité. L'inverse se produit en cas de déshydratation (21,24,28,), situation fréquente au cours de la toxoplasmose cérébrale (fièvre, troubles de la conscience) ou du sida (diarrhée). La situation est donc particulièrement propice à la survenue d'une cristallurie lors d'un traitement par la sulfadiazine.

Pour éviter ces incidents, il faut accroître la solubilité de la sulfadiazine dans les urines par le biais d'une hydratation abondante orale ou parentérale et, surtout, par l'alcalinisation des urines (18). Les apports hydriques doivent aboutir à une diurèse supérieure à 2 litres (23). L'adjonction de bicarbonate de sodium doit être adaptée aux mesures régulières du pH urinaire qui sera maintenu au dessus de 7,5 (26).

Dans tous les cas l'atteinte rénale est réversible, sans séquelles importantes. Si les précautions concernant l'obtention d'une diurèse alcaline abondante sont respectées, la sulfadiazine peut être maintenue ou réintroduite après une interruption momentanée.

En résumé, une prévention de la formation de cristalluries de sulfadiazine doit être envisagée chez tous les patients recevant de fortes doses de ce sulfamide. Une bonne diurèse supérieure à 2 litres doit être maintenue ; L'addition de bicarbonate de sodium est recommandée dans le but de maintenir le pH urinaire aux alentours de 7,5.

D'une façon plus générale, HAWKING (29) précise les facteurs favorisant la cristallisation urinaire des sulfamides :

- Leur solubilité diminue si le pH urinaire est acide; exemple : il y a cristallisation en dessous de $\text{pH} = 5,9$ dans le cas du sulfaméthoxazole (12).

- Leur solubilité diminue avec le taux d'acétylation hépatique. Ainsi les acétylateurs rapides forment moins de dérivés hydrosolubles. A l'inverse, les sulfamides de seconde génération, faiblement acétylés (6 à 16 %) sont plus hydrosolubles (30).

- L'état de sursaturation urinaire est conditionné par la posologie et le volume urinaire.

TABLEAU IV
CRISTALLURIES DE SULFAMIDES

AUTEUR	Nombre de cas	Molécule initiale	Dose admnistrée	Durée du ttt	Motif	Molécules retrouvées dans les cristalluries	pH
ARNEIL 1958 (31)	26 1 1 1	sulfamérazine sulfasomidine sulfadimidine ass. 3 sulfonamides	100 à 400 mg/kg/j	1 à 6 j			
DORFMAN 1970 (18)	12	sulfadiazine	doses usuelles	3 à 7 j	infection respiratoire méningite appendicite toxoplasmose		
DAUDON 1986 (12)	32 5 1	sulfaméthoxazole sulfaguanidine sulfadiazine				N-acétylsulfaméthoxazole N-acétylsulfaguanidine N,N-diacétylsulfaguanidine monohydraté N-acétylsulfadiazine	
REVEILLAUD DAUDON 1986 (20)	1	sulfadiazine		qqes sem.	toxoplasmose cérébrale	N-acétylsulfadiazine	
GOARDSBY 1987 (28)	1/M/28 1/M/29	sulfadiazine sulfadiazine	4g/j 4g/j	30 j 180 j	toxoplasmose cérébrale (SIDA) toxoplasmose cérébrale (SIDA)		

SAHAI 1987 (21)	1/M/45	sulfadiazine	6 g/j	42 j	toxoplasmoses cérébrale (SIDA)	N-acétylsulfadiazine	6
OSTER 1987 (22)	1	sulfadiazine	6 g/j puis 4 g/j	8 sem. qq sem.	toxoplasmoses cérébrale (SIDA)		
CARBONE 1988 (24)	1/M/38	sulfadiazine	6 g/j	7 j	toxoplasmoses cérébrale (SIDA)		5
VENTURA 1989 (32)	1/M/24	sulfadiazine	6 g/j	49 j	toxoplasmoses cérébrale (SIDA)		5
OSTER 1990 (22)	1/M/41	sulfadiazine	6 g/j	90 j	toxoplasmoses cérébrale (SIDA)		
MOLINA 1991 (23)	1/M/37 1/F/37 1/M/43 1/M/50	sulfadiazine sulfadiazine sulfadiazine sulfadiazine	4 g/j 4 g/j 4 g/j 5 g/j	30 j 15 j 34 j 26 j	toxoplasmoses cérébrale (SIDA)	N-acétylsulfadiazine	6 5,5 NC 5
DE JAUREGUIBERRY 1992 (25)	1/M/40 1/M/29	sulfadiazine sulfadiazine	8 g/j 6 g/j	4 j 8 j	toxoplasmoses cérébrale (SIDA)		

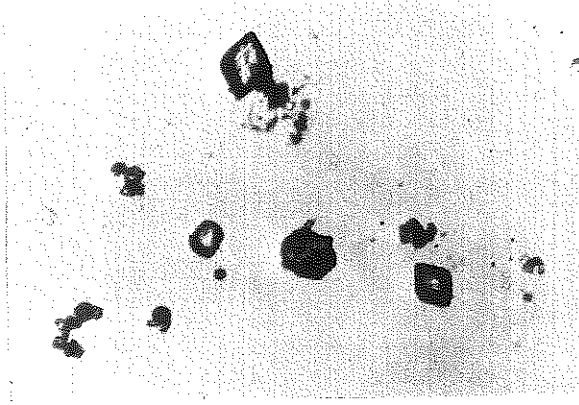


Fig. 4 -Cristaux de N-acétylsulfaméthoxazole (Gx300).

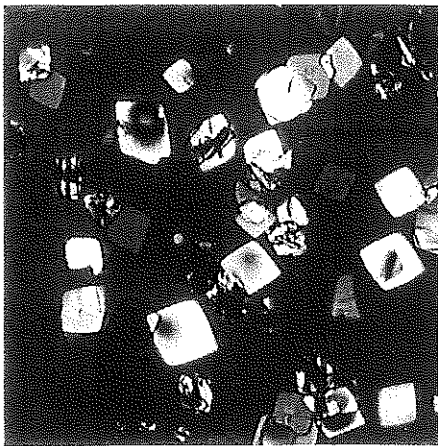


Fig. 5 -Cristaux d'acide urique dihydraté-polychromes en lumière polarisée.

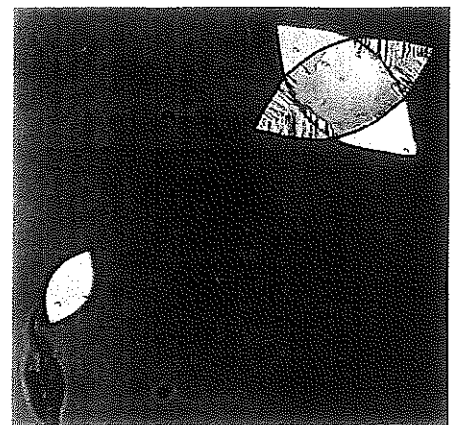


Fig. 6 -Cristaux d'acide urique dihydraté en "navettes" (lumière polarisée).

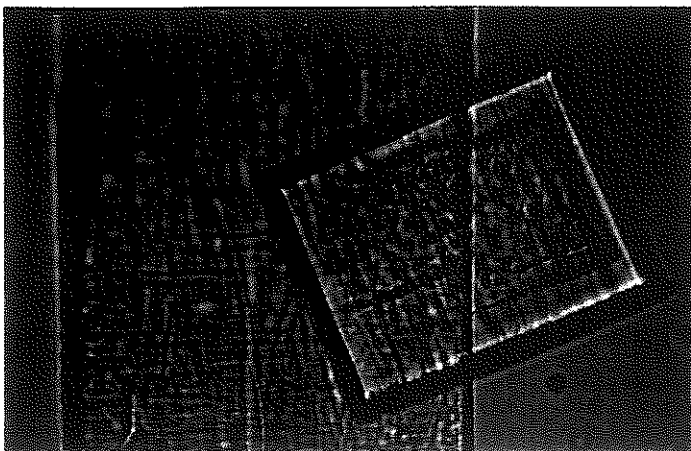


Fig. 7 -Cristaux de N-acétylsulfaguanidine

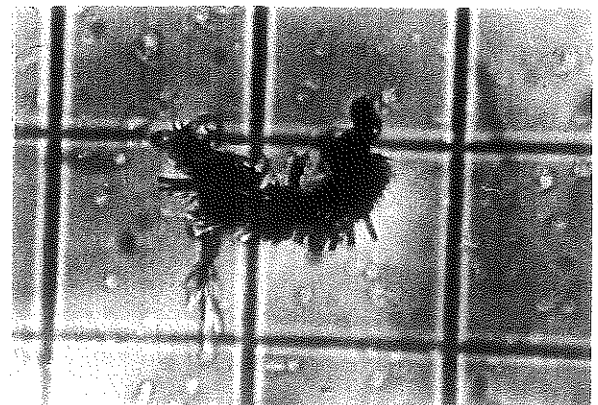
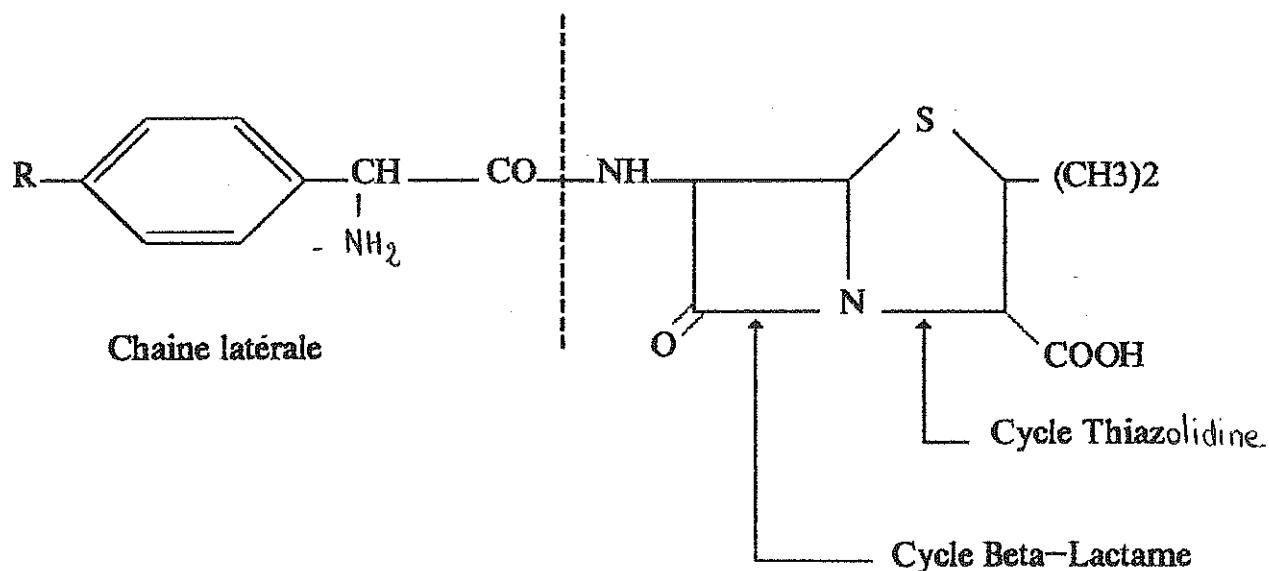


Fig. 8 -Cristaux de N-acétylsulfadiazine (Gx860).

B - LES AMINOPENICILLINES

La littérature fait ressortir 14 cas de cristallurites secondaires à la prise d'aminopénicillines. Les aminopénicillines concernées sont l'ampicilline et l'amoxicilline (2,12,33,34,35,36,37). Ce sont des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, du groupe des pénicillines A, pénicillines à large spectre.



Structure de l'ampicilline (R=H)
et de l'amoxicilline (R=OH)

1 - PHARMACOCINETIQUE

L'absorption digestive varie suivant les molécules : 40 % pour l'ampicilline et 90 % pour l'amoxicilline. La demi-vie plasmatique de l'ampicilline est comprise entre 0,6 et 1,2 heures et celle de l'amoxicilline entre 1 et 1,3 heures.

Le rein est la principale voie d'élimination. Les conditions de pH influencent fortement l'élimination urinaire (2) : l'alcalinisation des urines abaisse le taux d'excrétion urinaire maximal de 60 % ; ainsi une dose d'amoxicilline est excrétée sous forme non métabolisée à 63 % dans les urines dont le pH est acide et seulement à 32 % si leur pH est alcalin (37,38).

2 - CRITERES D'IDENTIFICATION

Les aminopénicillines cristallisent dans l'urine sous forme de base trihydratée c'est à dire la forme non métabolisée du médicament. La présence dans les urines du médicament donne un aspect lactescent (33). Les cristaux sont vus aisément en microscopie optique et identifiés par spectrophotométrie infrarouge.

Ils apparaissent sous forme de longues aiguilles, aux extrémités parfois bifides, souvent agglomérées en branches de gènets, faiblement polarisantes, de 250 à 500 μm de long.

Ce profil n'est pas un critère d'identité car d'autres médicaments peuvent cristalliser sous cette forme (exemple : certaines quinolones). Un complément d'identification s'impose, par une technique physico-chimique simple comme la spectrophotométrie infrarouge.

Un nouveau type de cristallurie d'amoxicilline, sous forme de sel de sodium, a été rapporté par MOESCH et COLL (35). Les cristaux ont une morphologie et un spectre IR différents de ceux de la base trihydratée. Cette cristallurie, photographiée par microscopie électronique à balayage, se présentait sous forme de baguettes cylindriques, polarisant faiblement et d'environ 100 à 250 μm de long.

L'analyse par spectrophotométrie IR a permis de différencier ces deux types de cristalluries (figure 9) (35) :

- celle d'amoxicillinate de sodium (figure A) présente un pic d'intensité maximale à 1603 cm^{-1} et des bandes d'absorption caractéristiques à 3412, 1767, 1514, 1396 et 1250 cm^{-1} .

- La forme trihydratée (figure B) a 2 pics principaux à 1777 et 1584 cm^{-1} et des bandes secondaires à 3460, 3173, 3044, 2970, 1688, 1485, 1396, 1319, et 1252 cm^{-1} .

3 - MECANISME DES CRISTALLURIES D'AMINOPENICILLINES

L'étiologie de ces cristalluries reste obscure. Qu'il s'agisse de base trihydratée ou de sel de sodium, la sursaturation des urines est obligatoire. Elle peut être la conséquence, entre autres, d'une faible diurèse, d'une posologie élevée ou du pH urinaire (39).

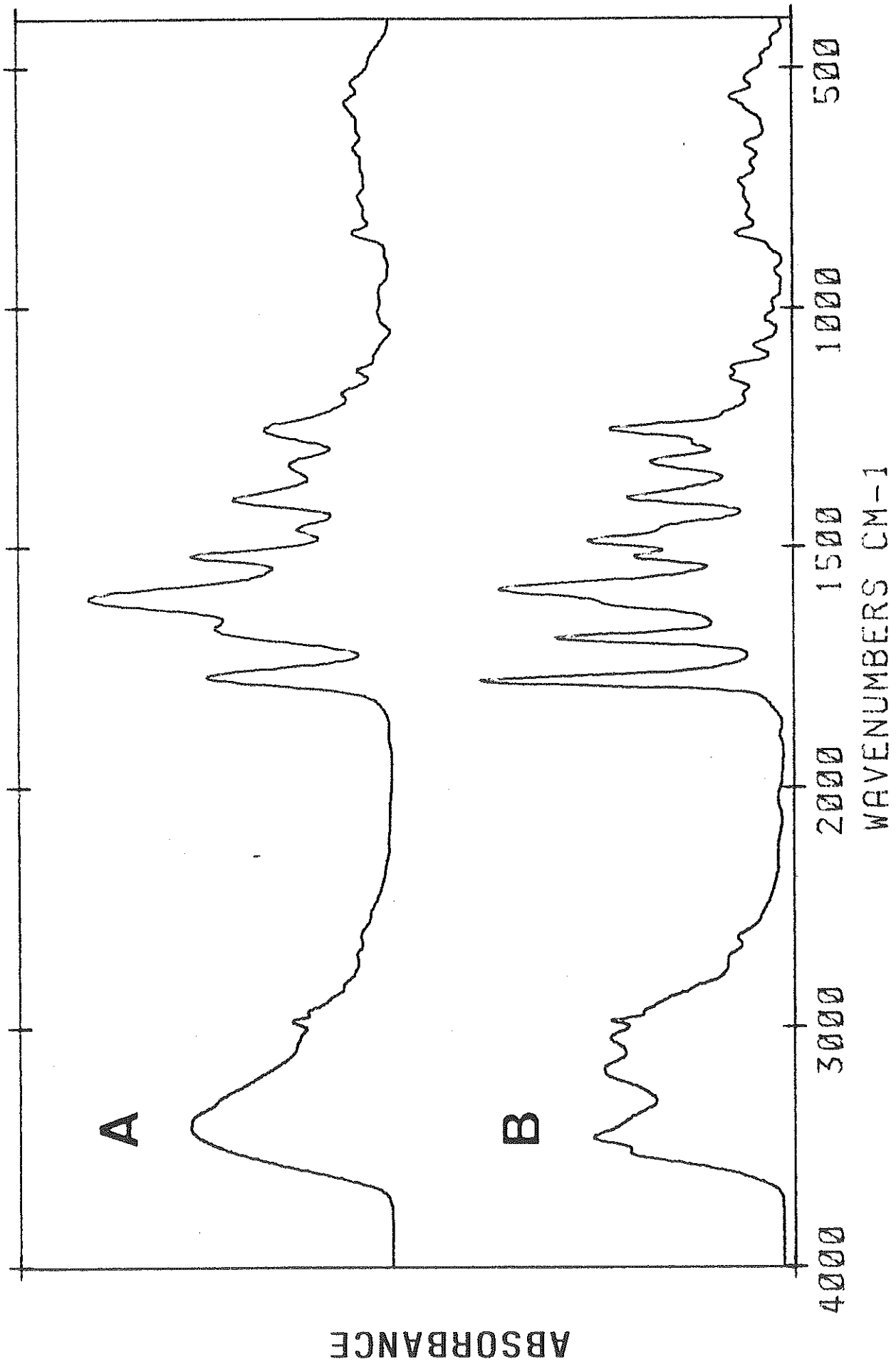


Figure 9 : spectres comparés de l'amoxicillinate de sodium
et de l'amoxicilline trihydratée.

a - Rôle de la diurèse

Souvent, les motifs d'hospitalisation rencontrés lors de ces cristalluries, favorisent la déshydratation (fièvre, restriction hydrique, nutrition par voie parentérale). L'état de déshydratation dans lequel les malades hospitalisés peuvent se trouver, pourrait donc être à l'origine de sursaturation urinaire en aminopénicillines.

La forme de base trihydratée correspond à la forme la moins soluble du médicament (2). En effet, à 30°C la solubilité dans l'eau distillée de la forme trihydratée (0,8%) est inférieure à celle de la forme anhydre (1,2 %) ce qui favorise sa précipitation (40).

Par ailleurs, il n'est pas surprenant de trouver ces aminopénicillines sous forme de base trihydratée puisqu'une solution de pénicilline A dans de l'eau distillée précipite en fonction de la température de cristallisation T, soit sous forme anhydre (T supérieur à 60°C), soit sous forme trihydratée (T inférieur à 50°C).

b- Rôle de la dose

Pour JONES (36), de fortes doses d'ampicilline administrées par voie intraveineuse pourraient s'éliminer rapidement dans les urines entraînant une sursaturation du milieu. Le laboratoire BEECHAM (41) a effectué une étude de cristallurie consécutive à la prise d'amoxicilline en intraveineuse chez 13 volontaires sains ; 5 patients ont reçu 1g d'amoxicilline, 8 en ont reçu 2g ; 3 cristalluries sont apparues dans la population de patients ayant reçu 2g.

Cette étude va dans le sens d'une relation dose-dépendante entre amoxicilline et cristallisation.

Dans l'ensemble des cas publiés, les posologies utilisées correspondent à des doses usuelles en thérapeutique anti-infectieuse. Bien qu'aucune recherche systématique n'ait été réalisée, la rareté apparente des cristalluries d'aminopénicillines limite l'importance du rôle des doses administrées d'autant plus que dans la plupart des cas, la cristallurie a été transitoire, malgré des traitements poursuivis parfois pendant plusieurs jours aux mêmes doses.

c - Rôle du pH

Pour HOW et COLL (42), outre la concentration urinaire en ampicilline, un pH urinaire acide voisin de 5 représentant le pH minimal de solubilité, peut favoriser la cristallisation de cette molécule. La cristallisation se traduit par l'apparition de longues aiguilles peu ou pas polarisantes.

D'après SJOVALL et COLL (39), des études menées in vitro à 37°C, ont montré une solubilité urinaire minimale pour des valeurs de pH allant de 4 à 6.

Dans les cas publiés, lorsqu'ils sont connus, les pH urinaires des différentes observations sont compris entre 5 et 6,5 et favorisent ainsi la précipitation de l'aminopénicilline sous forme de base trihydratée (2) ou sous forme de sel de sodium (35). Le pH urinaire influence considérablement la quantité d'aminopénicilline excrétée sous forme intacte et le taux d'excrétion urinaire maximal du médicament. Plus le pH urinaire est acide et plus l'élimination de la forme intacte est importante et rapide. Le pH joue donc certainement un rôle primordial dans la sursaturation des urines (2,37).

L'alcalinisation abaisse le taux d'excrétion urinaire maximal de 60 %. Il en résulte qu'après une alcalinisation thérapeutique, les risques de cristallisation sont diminués ; la durée de vie du médicament est allongée par la baisse de sa clairance.

$$CL = \frac{U \times V}{P}$$

CL = clairance en ml/min

U = concentration du médicament dans les urines

P = concentration du médicament dans le plasma

V = débit des urines en ml/min

4 - COMPLICATIONS RENALES CRISTALLOGENES

Les cristalluries d'aminopénicillines peuvent induire une pathologie rénale secondaire. La littérature a recensé plusieurs cas d'hématurie macroscopique (43) et d'insuffisance rénale aiguë (44,45) qui semblent devoir être rapportés à une élimination massive de cristaux dans les voies urinaires avec ou sans obstruction urétérale (35).

Le laboratoire CRISTAL a également été amené à identifier deux cristalluries symptomatiques au plan clinique (46) :

- Dans le premier cas, une insuffisance rénale aiguë, probablement par mécanisme immuno-allergique, était survenue chez un enfant traité par de fortes doses d'amoxicilline et de cotrimoxazole pour une méningite. Une cristallurie abondante avait attiré l'attention du clinicien. L'analyse IR des cristaux avait permis de conclure à une double cristallurie médicamenteuse faite à 95 % d'amoxicilline trihydratée et à 5% de N-acétylsulfaméthoxazole.

- Dans le second cas, chez une femme opérée pour fracture et qui avait reçu pour couverture antibiotique 2g d'ampicilline en intraveineuse, une hématurie macroscopique était apparue dans les heures suivant la prise médicamenteuse. De très nombreux cristaux d'ampicilline trihydratée avaient été retrouvés dans l'urine de la patiente après examen en microscopie à polarisation et analyse infrarouge.

Aux classiques néphropathies interstitielles aiguës d'origine allergique, il faut donc ajouter cette néphrotoxicité mécanique dans les complications rénales des traitements par les aminopénicillines (35).

TABLEAU V
CRISTALLURIES D'AMINOPENICILLINES

AUTEUR	Cas N°	Sexe	Age	Voie d'administration	Dose du 1 ^{er} jour (g)	Dose d'entretien	pH urinaire	Délai entre début ttt et cristaux	Motif du traitement
POTTER 1971 (34)	1	M	5 mois	Ap	2	2,4 g/j	NC	24 H	Méningite
	2	F	16 mois	Ap	7	15 g/j	NC	24 H	Méningite
	3	F	7 mois	Ap	1	2,4 g/j	NC	24 H	Méningite
	4	M	8 ans	Ap	2,5	9 g/j	NC	24 H	Méningite
JONES 1972 (36)	5	M	jeune	Ap	4	2 g/h	NC	6 H	Abcès du cerveau
	MOESCH 1985 (2, 37)	6	F	72 ans	Ap	6	6 g/j	acide	48 H
7		F	23 ans	Amo	4	4 g/j	NC	48 H	Pyélonéphrite aiguë
8		M	10 ans	Amo	8,5	6 g/j	5,7	96 H	Purpura fulminans
9		F	40 ans	Amo orale	1,5	2 g/j	5,9	48 H	Pneumopathie microbienne
DAUDON 1985 (12)	10	NC	NC	Amo					
BROUARD 1989 (33)	11	M	4 mois	Amo	150mg/kg/j	150mg/kg/j	NC	24-48 H	Détresse respiratoire
	12	M	8 mois	Amo	150mg/kg/j	150mg/kg/j	NC	24-48 H	Purpura fulminans
	13	M	9,5 mois	Amo	150mg/kg/j	150mg/kg/j	NC	24-48 H	Mastoidite bilatérale
MOESCH 1990 (35)	14	F	5 ans	Amo orale IVD	750 mg + 250 mg	----	6,5	24 H	Reflux vésico-urétéral

AP = ampicilline Amo = amoxicilline, IVD = intraveineuse directe, NC = non connu

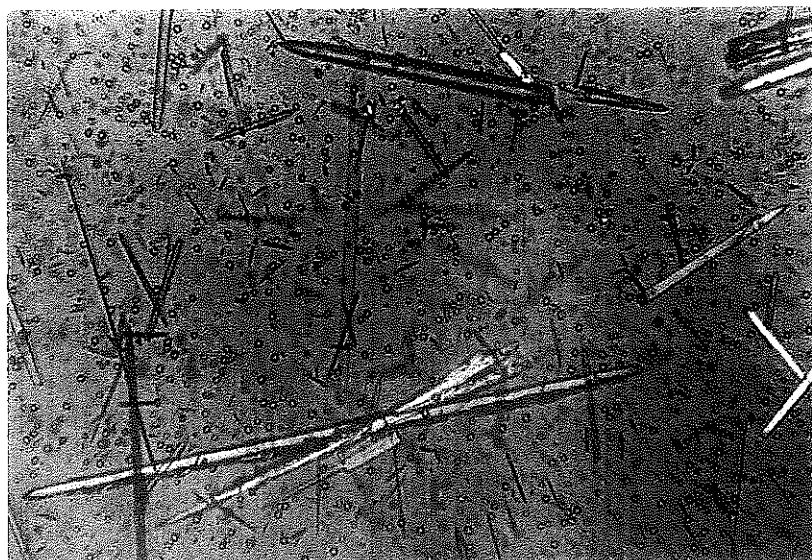


Fig. 10 - Cristaux d'ampicilline trihydratée.

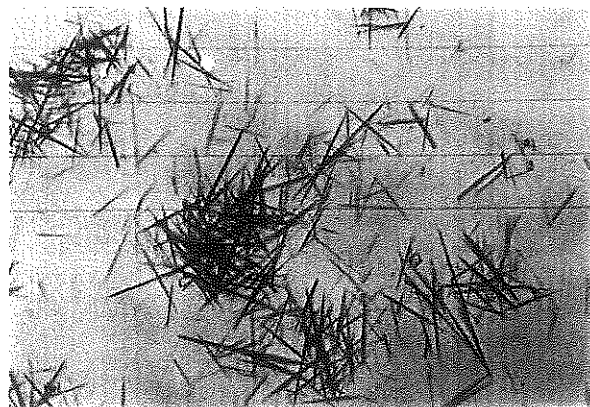


Fig. 11 - Cristaux d'amoxicilline trihydratée (Gx230).

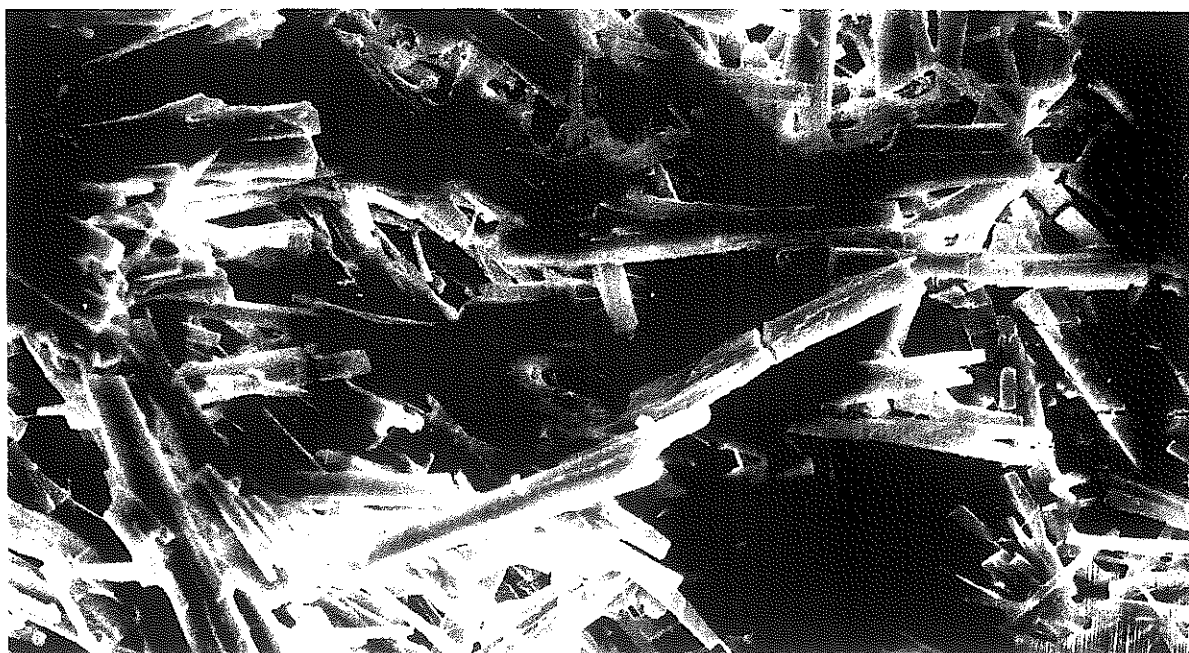


Fig. 12 - Cristaux d'amoxicillinate de sodium.

**C - LA NITROFURANTOÏNE : Furadantine[®] , Furadoïne[®] ,
Microdoïne[®]**

La nitrofurantoïne est un antiseptique urinaire, bactériostatique et bactéricide à large spectre, utilisée dans le traitement des infections des voies urinaires et en prophylaxie anti-infectieuse lors d'explorations urologiques ou de poses de sondes.

L'absorption digestive de la nitrofurantoïne est rapide. Ce médicament est bien toléré en règle générale. Son élimination se fait surtout par voie urinaire sous forme active. L'action antibactérienne est meilleure en milieu acide d'où l'utilité d'une acidification des urines.

MAC DONALD (47), en 1976, publie les 4 premiers cas de cristalluries de nitrofurantoïne analysées par spectrophotométrie ultraviolette. Les patients étaient tous atteints de malformations urologiques et portaient une sonde vésicale utilisée pour drainer au mieux les urines. Ces patients développaient régulièrement des infections urinaires, raison de la mise en place d'un traitement prophylactique par la nitrofurantoïne. Après plusieurs semaines de traitement, les sondes étaient bloquées par des petits cristaux violets. L'analyse par spectrophotométrie ultraviolette révélait des cristaux constitués de nitrofurantoïne. La cristallisation du médicament était favorisée par la stase urinaire et la sursaturation qui en découlait.

TABLEAU VI
CRISTALLURIES DE NITROFURANTOINE

AUTEUR	Cas N°	Sexe	Age	Posologie	Délai entre le début du traitement et la cristallurie	Facteurs favorisants
MACDONALD	1	M	84	100 mg/jour	10 semaines	[sonde urinaire à demeure infection urinaire
1976	2	M	75	100 mg/jour	6 semaines	[sonde urinaire infection urinaire
(47)	3	F	71	NC	3 mois	[sonde urinaire infection urinaire

D - LES QUINOLONES

L'acide nalidixique , synthétisé en 1962, a été le premier antibiotique du groupe des quinolones utilisé en thérapeutique.

Les premières générations de quinolones dérivées de l'acide nalidixique et caractérisées par un spectre étroit et une cinétique particulière, sont essentiellement utilisées dans le traitement des infections urinaires.

Ce groupe comprend, outre l'acide nalidixique, les acides oxolinique, pipémidique, piromidique, la fluméquine, la rosoxacine, et la cinoxacine.

La pharmacocinétique de ces composés est sensiblement identique à celle de leur précurseur, l'acide nalidixique. 96% de la dose d'acide nalidixique administrée per os, est résorbée par le tractus gastro-intestinal ; le reste est excrété dans les fécès. La demi-vie de l'acide nalidixique est de 1 heure 50 mn chez l'adulte sain. En cas d'insuffisance rénale, elle augmente en fonction du degré de l'atteinte rénale ; ainsi, une diminution de 80 % de la fonction rénale entraîne une élévation significative de cette demi-vie. La voie urinaire est la principale voie d'élimination et un processus actif de sécrétion tubulaire favorise l'excrétion urinaire. On recueille, dans les urines de 24 heures, 80 à 90 % de la dose d'acide nalidixique administrée.

Du fait de sa cinétique particulière, l'acide nalidixique fut d'emblée réservé au traitement des infections urinaires et ses caractéristiques d'élimination permettent d'expliquer un certain nombre d'échecs thérapeutiques lors d'atteinte rénale. En effet, les taux urinaires du médicament sont alors insuffisants et l'augmentation des taux sériques, voire même de la demi-vie, accroît le risque d'apparition des effets secondaires.

Les nouvelles quinolones ou quinolones de troisième génération ou fluoroquinolones présentent un spectre élargi et des caractéristiques pharmacologiques améliorées.

Les fluoroquinolones rassemblent la norfloxaciné, la péfloxaciné, l'ofloxaciné, l'énoxaciné et la ciprofloxaciné

Administrées par voie orale, toutes les fluoroquinolones sont absorbées, à des degrés variables, par le tractus gastro-intestinal. La quantité de médicament absorbée dépend de la dose administrée et de la structure de la molécule considérée ; elle varie entre 50 et 90 %. Cette absorption est rapide et un pic sérique supérieur à 1mg/l apparaît une à trois heures après l'administration (48).

L'administration de doses plus importantes entraîne une augmentation des taux sériques ; cette élévation est linéaire pour l'énoxaciné (200-1600 mg), l'ofloxaciné (100-400 mg) et la péfloxaciné (200-800 mg) (49). La linéarité existe aussi pour la ciprofloxaciné et la norfloxaciné mais en deçà d'une dose de 750 mg pour la première et de 1200 mg pour la seconde (50).

En résumé, l'absorption des fluoroquinolones est linéaire aux posologies ordinairement utilisées en thérapeutique.

Après leur passage dans la circulation générale, les fluoroquinolones sont éliminées principalement par voie rénale, soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites actifs ou inactifs.

D'après DAUDON (12) Les quinolones sont à l'origine de cristalluries pour des prises unitaires variables. Les molécules incriminées sont :

* pour les quinolones classiques

- l'acide oxolinique
- l'acide pipémidique

* pour les quinolones nouvelles

- la norfloxacin
- la ciprofloxacine

1 - LES QUINOLONES CLASSIQUES

Chez l'animal, l'acide piromidique et la cinoxacine ont été responsables de la formation de cristaux urinaires (51,52).

a - L'acide oxolinique : Urotrate[®]

L'acide oxolinique non métabolisé a été identifié dans deux cristalluries (12). Dans un cas, les doses thérapeutiques n'ont pu être précisées. Dans l'autre, la prise était de 750 mg deux fois par jour. La cristallurie a été constatée 36 heures après l'arrêt du traitement qui avait été poursuivi pendant 9 jours. Les cristalluries ont été observées en urine acide (pH 5,6 et 5,8).

Deux autres cas de cristalluries d'acide oxolinique ont été décrits par DAUDON et COLL (53). Deux femmes, âgées de 79 et 87 ans, développant des infections urinaires à *Escherichia coli*, étaient traitées par 800 mg/jour d'acide oxolinique pendant 6 jours. 12 à 36 heures après l'arrêt du traitement, les urines de ces patientes révélèrent de nombreux cristaux d'acide oxolinique identifiés par spectrophotométrie infrarouge. Les cristalluries ont été observées en milieu acide (pH 5,8 et 5,6).

Dans les cristalluries, l'acide oxolinique se présente en fines aiguilles agrégées en gerbes à zone de convergence excentrée ou en lamelles cristallines de grande taille (parfois supérieure à 200 microns) (12).

b - L'acide pipémidique : Pipram[®]

D'après les travaux de DAUDON et COLL (12), l'acide pipémidique a été retrouvé trois fois sous forme de métabolite à l'occasion de traitements minutes par une dose unique de 1600 mg. Un quatrième cas a également été rapporté par DAUDON à la suite du même traitement, mais la formation des cristaux n'était intervenue qu'après refroidissement des urines pendant quelques heures à 4°C.

Le médicament cristallise en fines et courtes baguettes polarisantes ou en fines aiguilles ayant une tendance plus ou moins prononcée à l'agrégation. Il est soluble en milieu alcalin et ne s'observe donc qu'en urine acide. Le culot de centrifugation est jaune pâle.

L'acide pipémidique est principalement éliminé sous forme non métabolisée. Le médicament cristallise sous forme d'un métabolite dont la structure n'a pas été précisée.

2 - LES NOUVELLES QUINOLONES

En ce qui concerne les nouvelles quinolones et contrairement aux précédentes, leur solubilité dans l'urine est élevée à pH acide (inférieur à 6) ; elle est moindre dans une zone de pH comprise entre 6,5 et 7,5. Les nouvelles quinolones précipitent à pH alcalin. Les cristalluries apparaissent plus fréquemment pour des doses élevées (54,55,56).

a - La norfloxaciné : Noroxine[®]

SWANSON et Coll en 1983 (57) ont étudié divers paramètres pharmacologiques lors de l'administration de doses variables de norfloxaciné chez 14 volontaires sains. Des cristaux de norfloxaciné ont été identifiés dans 5 des 300 échantillons d'urine examinés. Tous provenaient de patients soumis aux doses les plus élevées de norfloxaciné (1200 mg et 1600 mg). Les urines avaient un pH compris entre 7 et 7,8 ce qui correspond au minimum de solubilité du médicament.

Les études de toxicité chez l'animal font également état de cristallisations médicamenteuses après administration de norfloxaciné à dose élevée.

Après administration d'une dose orale de 1000 mg à 12 volontaires, BERGAN et Coll (58) ont identifié des cristaux de norfloxaciné chez deux patients.

BERGAN (55) a précisé les doses de norfloxaciné susceptibles d'entraîner la formation de cristalluries. Par voie orale, la dose pouvant induire une cristallurie est de 800 mg.

b - La ciprofloxacine : Ciflox[®]

SCHLÜTER (59) a étudié les effets toxicologiques potentiels de la ciprofloxacine chez différentes espèces animales. L'administration de doses élevées de ciprofloxacine induisait un processus inflammatoire au niveau du tube rénal et des cristaux étaient identifiés dans la lumière tubulaire. L'inflammation ne semblait pas être la résultante d'une action toxique primaire ; elle serait plutôt une réaction secondaire consécutive à la précipitation de corps étrangers au niveau rénal.

IL est intéressant de constater que les espèces animales étudiées présentaient un pH urinaire alcalin ; or les nouvelles quinolones précipitent à pH alcalin ou neutre et le point isoélectrique de la ciprofloxacine (pH où la solubilité est moindre) étant de 7,4, la formation de cristalluries semblerait donc être un phénomène plus fréquent chez les animaux, l'urine humaine étant physiologiquement acide (59,60).

Cependant, des cas de cristalluries ont été rapportés chez l'homme dans des conditions similaires (doses élevées, pH neutre ou alcalin) (55).

Sur une étude pharmacocinétique de la ciprofloxacine portant sur 1652 patients (62), 2 cas de cristalluries du médicament ont été observés .

BERGAN et COLL (58) ont fait administrer à 12 volontaires une dose orale de 1000 mg de ciprofloxacine et ont identifié des cristaux de ciprofloxacine chez quatre patients.

Plus récemment, THORSTEINSSON (61) a étudié l'influence du pH urinaire et de la diurèse sur les cristalluries de ciprofloxacine. Pour cela, des doses uniques de 1000 mg et de 500 mg de ciprofloxacine étaient administrées oralement à 6 volontaires sains âgés de 25 à 41 ans. Chaque sujet recevait trois menus différents pour observer la variation du pH urinaire : un menu équilibré, un menu enrichi en chlorure d'ammonium pour acidifier les urines et un menu enrichi en bicarbonate de soude pour l'obtention d'urines alcalines. Le volume des urines émises et le pH urinaire ont été mesurés. Les urines ont été examinées au microscope. Une seule cristallurie a été observée, avec une dose élevée de médicament, chez un sujet ayant consommé un menu normal. Aucune cristallurie n'était observée dans les urines acides (pH \ll 5,8). Par contre, cinq des six volontaires présentaient des cristaux dans leurs urines après consommation de bicarbonate de soude (pH urinaire \gg 7,3) et ingestion de doses élevées de ciprofloxacine (1000 mg).

Après administration de doses moindres (500 mg de ciprofloxacine), seulement trois sujets développaient une cristallurie après avoir reçu une supplémentation en bicarbonates.

Cette étude confirme les hypothèses précédentes : la formation de cristalluries à nouvelles quinolones est plus fréquente à pH alcalin et pour des doses élevées de médicament, le volume de la diurèse a une influence négligeable.

THORSTEINSSON (63) et BERGAN (55) ont étudié les doses de ciprofloxacine susceptibles d'entraîner la formation de cristalluries .

MOLÉCULE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES POUVANT INDUIRE UNE CRISTALLURIE
Ciprofloxacine	orale I.V.	500 mg 400mg

THORSTEINSSON et COLL (64) ont pu remarquer que les cristalluries après administration intraveineuse de ciprofloxacine ne sont pas plus fréquentes qu'après administration orale du médicament ; la voie d'administration ne semble jouer aucun rôle dans la formation des cristalluries de ciprofloxacine.

L'étude morphologique des cristalluries de ciprofloxacine (61) par microscopie optique et microscopie électronique à balayage montre des agrégats et des faisceaux de cristaux lamellaires de 10 à 20 μm , chaque lamelle faisant environ 1 μm d'épaisseur et plusieurs μm de long. Ces lamelles peuvent également former des structures sphériques de plus de 100 μm de diamètre .

Ces cristalluries apparaissent constituées d'un complexe associant la ciprofloxacine à du magnésium et à des protéines ; Ce complexe possède la même solubilité que la ciprofloxacine (59,61).

L'analyse élémentaire X révèle que le magnésium est un élément caractéristique de ces complexes, associé à des quantités variables de P, S, Cl, K, Ca (61).

La spectrométrie de masse confirme la présence dans les cristaux de sels de magnésium et de ciprofloxacine.

Hormis la présence d'un métabolite (sulfociprofloxacine) observé dans de rares cas, aucune autre contribution organique n'a été détectée.

3 - CONCLUSION

Toutes les quinolones semblent potentiellement capables de provoquer des cristalluries urinaires. Les conditions nécessaires à la formation de cristalluries avec les nouvelles quinolones sont un pH urinaire alcalin et une administration à doses élevées ; cependant, un pH urinaire alcalin est, chez l'homme, une situation physiologique atypique. SCHLÜTER dans son étude toxicologique chez l'animal montre que la dose néphrotoxique est toujours supérieure à la dose inductrice de cristalluries ; l'absence de cristaux serait donc un bon indicateur de l'intégrité rénale (59).

Bien qu'apparemment limitées, ces cristalluries doivent être connues et doivent inciter à diminuer les doses thérapeutiques et à accroître la diurèse au cours des traitements, même de courte durée.

TABLEAU VII
CRISTALLURIES DE QUINOLONES

AUTEUR	Molécule initiale ¹	Spécialité	Molécules retrouvées dans les cristalluries	Nombre de cas	pH
DAUDON 1986 (12)	acide oxolinique acide pipémidique	Urotrate [®] Pipram [®]	Acide oxolinique Métabolite	2 3	5,6-5,8 NC
DAUDON 1987 (53)	acide oxolinique	Urotrate [®]	Acide oxolinique	2	5,8-5,6
SWANSON 1983 (57)	norfloxacin	Noroxine [®]	norfloxacin	5	7 (pH < 7,8)
BERGAN 1988 (58)	norfloxacin	Noroxine [®]	norfloxacin	2	
ARCIERI 1988 (62)	ciprofloxacine	Ciflox [®]	ciprofloxacine	2	
BERGAN 1988 (58)	ciprofloxacine	Ciflox [®]	ciprofloxacine	4	
THORSTEINSSON 1986 (61)	ciprofloxacine	Ciflox [®]	ciprofloxacine	9	

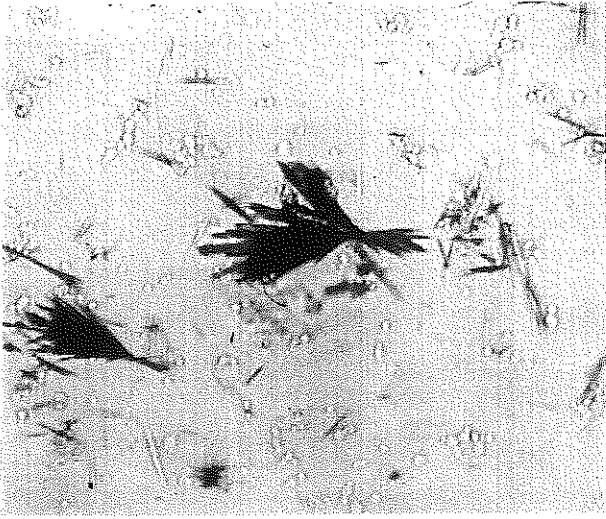


Fig. 13 - Cristaux
d'acide oxolinique
(Gx200) (12).

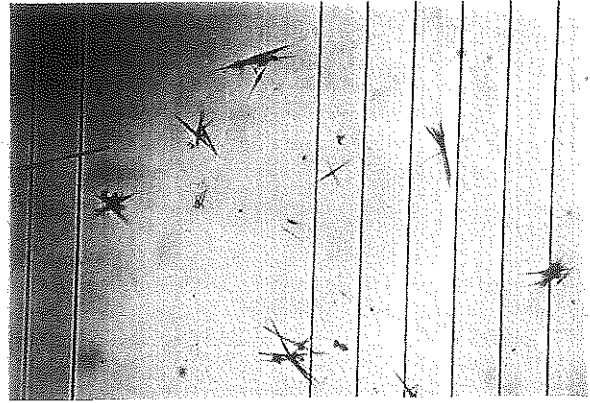


Fig. 14 - Cristaux de métabolite
de l'acide pipémidique
(Gx200) (12).

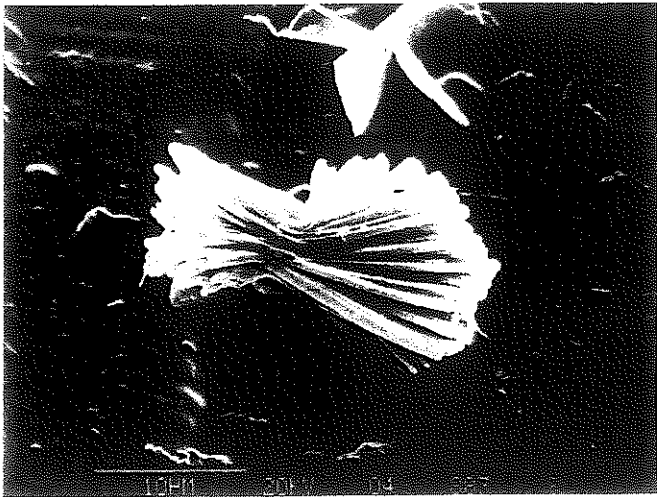


Fig. 15 - Cristaux lamellaires
de ciprofloxacine (61).

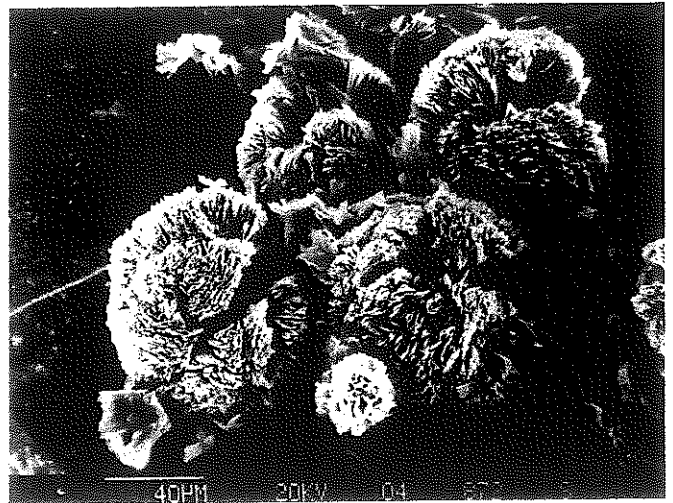


Fig. 16 - Cristaux de ciprofloxacine:
structures sphériques (61).

E - LES CEPHALOSPORINES DE 1^{ère} GÉNÉRATION

Les céphalosporines sont des antibiotiques bactéricides de la famille des bêta-lactamines.

Chaque "génération" de céphalosporines se définit par l'activité antibactérienne des molécules concernées et non par leur date de mise sur le marché. Ainsi les céphalosporines évoluent-elles progressivement vers une amélioration de leur activité sur les germes sécrétant de pénicillinases et de céphalosporinases.

Les molécules de 1^{ère} génération ont donc un spectre relativement étroit.

Après administration orale, les céphalosporines de 1^{ère} génération sont très bien absorbées : La biodisponibilité est de 90 %. Les molécules ont donc des pics sériques très élevés (12 à 18 µg/ml). La demi-vie plasmatique est courte pour la plupart des molécules : 0,6 à 1,3 heures en général. La brièveté des demi-vies s'explique par une forte élimination rénale, par filtration glomérulaire et en partie excrétion tubulaire.

1 - LA CEFAZOLINE : Céfacidol[®], Kefzol[®]

NANJI en 1984 (65) décrit la présence de cristaux en forme d'aiguilles dans les urines d'un homme de 37 ans recevant 2 g/jour de céfazoline en intraveineuse. L'examen des cristaux par diffraction aux rayons X avait permis de conclure à des cristaux de céfazoline. De plus, l'apparition des cristaux correspondait avec le début du traitement par la céfazoline, la disparition des cristaux avec l'arrêt de l'antibiothérapie.

La céfazoline cristallise en aiguilles longues, fines, fuselées, agrégées en gerbes. Ces cristaux ne sont solubles ni en solution acide, ni en solution alcaline.

2 - LA CEFALÉXINE : Ceporexine[®], Keforal[®]

CLARK en 1992 (66) décrit le cas d'un enfant de 3 ans présentant une hématurie et une cristallurie consécutives à l'administration de doses élevées de céfalexine. Par accident, cet enfant avait ingéré 2500 mg du médicament, soit 104 mg/kg. L'analyse des urines avait révélé un pH de 6. La présence dans les urines du médicament donnait un aspect lactescent et le médicament apparaissait sous forme de longues aiguilles.

Le traitement de cette cristallurie avait consisté en une diurèse forcée sur 24 heures.

TABLEAU VIII
CRISTALLURIES DE CEPHALOSPORINES 1 G

AUTEUR	SEXE	AGE	TRAITEMENT	POSOLOGIE	ASPECT MICROSCOPIQUE DES CRISTAUX
NANJI 1984 (65)	M	37 ans	céfazoline IV	2g/jour	longues aiguilles agrégées en gerbe
CLARK 1992 (66)	M	3 ans	céfalexine orale	2,5g	longues aiguilles

F - LA PHENAZOPYRIDINE : Pyridium[®]

Commercialisé depuis plus de 40 ans, le chlorhydrate de phénazopyridine ou Pyridium[®] est encore utilisé aujourd'hui pour ses propriétés antiseptique, bactéricide et analgésique urinaire.

Facilement absorbé par le tractus digestif, l'élimination rénale du médicament est rapide et importante puisque 80 % de la dose ingérée sont retrouvés dans les urines de 24 heures principalement sous forme inchangée active (40 à 45%) et sous forme de dérivés glucuroconjugués du p-aminophénol (24-30 %) et du N-acétyl-p-aminophénol (15-20 %) (67). La phénazopyridine entraîne une coloration rouge-orangé des urines.

ALANO (68) publie 2 cas de cristalluries orangées chez des patients recevant des doses élevées de Pyridium[®] (69).

Ces mêmes cristaux ont été observés dans l'interstitium rénal et la lumière tubulaire lors d'une insuffisance rénale aigue chez une patiente traitée par le Pyridium[®] (69).

Aucune preuve analytique n'a été apportée par les auteurs. Seulement pour ALANO (68) les cristaux retrouvés "paraissent identiques" à ceux formés in vitro par cristallisation de la phénazopyridine et les lésions rénales histologiques rapportées par EYBEL (69) sont identiques aux lésions observées expérimentalement lors des études de néphrotoxicité à la phénazopyridine chez le chien.

Au niveau du mécanisme de la précipitation, le risque ne paraît pas être lié à la phénazopyridine elle-même dont la solubilité quoique faible n'est pas négligeable (0,3 % dans l'eau froide) (14). Les cristalluries semblent plutôt résulter de la faible solubilité du métabolite sulfoconjugué.

Au total, ces cristalluries représentent une complication rare des traitements par la phénazopyridine et tendent à disparaître parallèlement à la baisse de prescription du médicament progressivement remplacé par de nouveaux antiseptiques et antibiotiques urinaires.

TABLEAU IX
CRISTALLURIES DE PHENAZOPYRIDINE

AUTEUR	Sexe	Age	Traitement	Posologie	Durée	Composition de la cristallurie
ALAND 1970 (68)	M	75 ans	Pyridium [®]	1200 mg	6 jours	cristaux identiques à ceux formés in vitro de phénazopyridine
	F	77 ans	Pyridium [®]	2000 mg	1 jour	
EYBEL 1974 (69)	F	85 ans	Pyridium [®]	600 mg	12 jours	cristaux non analysés

6 - LE TRIAMTERENE : Teriam[®], Cyclosteriam[®], Prestole[®]

1 - LE MEDICAMENT

Le triamtérène est un diurétique distal épargneur de potassium d'action pseudo-antialdostérone, utilisé depuis 1963 principalement pour le traitement de l'hypertension artérielle en association avec un diurétique thiazidique pour prévenir une fuite excessive de potassium.

a - Pharmacologie (70)

Le triamtérène est partiellement absorbé après administration orale, le taux d'absorption intestinale variant de 30 à 70 % (71). Cette absorption est influencée par le pH du milieu environnant. Le pK_m du triamtérène étant de 6,2, un pH intestinal bas diminuera l'absorption. Le triamtérène étant faiblement soluble dans l'eau, sa forte affinité pour les lipides et une composition lipidique élevée du bol alimentaire facilite son absorption.

Le triamtérène subit un cycle entéro-hépatique. Le triamtérène et ses métabolites sont retrouvés dans les urines dès la 1^{ère} heure ; le maximum d'élimination se situant entre la 2^{ème} et la 4^{ème} heure après l'absorption. 3 à 7 % de la dose initiale sont excrétés inchangés dans l'urine soit 7 à 17% des métabolites urinaires. L'élimination urinaire du sulfate de parahydroxytriamtérène (S-PHT) est beaucoup plus forte que celle du triamtérène ou de son dérivé 4'-hydroxylé (PHT) et peut représenter jusqu'à 80 % des métabolites urinaires.

b - Solubilité du triamtérène et de ses métabolites

Certains facteurs peuvent influencer la concentration du triamtérène et de ses métabolites dans les urines. Différentes équipes ont travaillé sur la solubilité dans divers milieux :

- Solubilité dans Le chlorure de Sodium 0,15 mol/L

Selon WERNESS et COLL (72), le triamtérène est peu soluble dans l'eau (45 mg/litre). A pH = 6,2 en présence de NaCl 0,15mol/L à 37°C, on obtient une solubilité de 8 mg/L seulement. A pH = 8, cette solubilité est de 16 mg/L. Cette perte de solubilité, en présence de NaCl à des taux comparables aux taux urinaires, s'expliquerait par la formation de sels complexes de type chlorhydrate de triamtérène dimère ((triamtérène)₂,HCl) qui seraient responsables de la sursaturation (14,72). Cette hypothèse a l'avantage de se rapprocher des conditions in vivo où l'anion chlore est l'anion majoritaire des urines. La présence de l'anion Cl⁻ a d'ailleurs été notée, sans qu'il soit possible de l'associer aux cations Na⁺ ou K⁺, dans les calculs rénaux médicamenteux à triamtérène (73).

Il serait intéressant d'étudier la concentration urinaire en chlorures chez les sujets présentant une cristallurie au triamtérène pour pouvoir déterminer l'influence de ce paramètre. De plus, le chlorhydrate de triamtérène est très peu soluble entre pH =5 et pH =7, sa solubilité n'augmentant qu'en milieu très acide (pH inférieur à 4) ou très alcalin (pH supérieur à 8) (72).

La solubilité des métabolites, le parahydroxytriamtérène (PHT) et son ester sulfate (S-PHT) est plus faible encore, environ 6 mg/L à pH = 6,2. Par contre la solubilité de l'ester sulfate augmente rapidement à partir de pH = 7 et atteint pratiquement 50 mg/L à pH = 7,5 (72).

- Solubilité dans le tampon de SÖRENSEN
et dans l'urine (74).

ETTINGER et COLL ont étudié la solubilité du triamtérène et de ses métabolites dans le tampon de SORENSEN, dans les urines de sujets ayant fait une lithiase au triamtérène et dans les urines de sujets non lithiasiques. Le matin de l'étude les sujets ont absorbés 100 mg de triamtérène.

Dans le tampon de SÖRENSEN, la solubilité du triamtérène est de 30 mg/l à pH = 4 à 6. Dans les mêmes conditions de pH, la solubilité du S-PHT est plus faible, aux environs de 6 mg/l. Dans l'urine il n'est pas retrouvé de dépendance entre la solubilité et le pH urinaire. La solubilité du triamtérène dans l'urine est voisine de 15 mg/l soit la moitié de celle observée dans le tampon de SORENSEN. Par contre, le S-PHT est deux fois plus soluble dans l'urine que dans le tampon.

Ceci montre bien que l'urine est un milieu complexe où de nombreuses substances peuvent influencer la solubilité.

ETTINGER et COLL (74) ont montré que les concentrations urinaires de triamtérène se situent au dessous du niveau de saturation. A l'inverse, les concentrations en S-PHT sont, dans la majorité des cas, au niveau ou au dessus de la saturation.

Sachant que le S-PHT est le métabolite majeur du triamtérène dans l'urine et qu'il est fréquemment en état de sursaturation, on pourrait expliquer ainsi sa plus forte tendance à la cristallisation.

2 - REVUE DE LA LITTERATURE

Un cas de cristallurie a été observé par DAUDON et COLL (12). La cristallurie décrite se présente sous la forme de granulations de sulfate de 4'-hydroxytriamtérène chez une patiente prenant seulement 2 comprimés par jour de Cyclotériam[®] soit 2x150 mg de triamtérène.

Du fait de la morphologie en granulations jaunes atypiques, semblables à celle de la glafénine, la détection de ce médicament a pu être orientée par le spectre infrarouge qui a permis l'identification et par la fluorescence bleue intense en UV à 366 nm du culot de centrifugation traité par le méthanol.

FAIRLEY et COLL (75) ont étudié la formation et la fréquence de cristalluries consécutives à l'administration de triamtérène ainsi que l'influence du pH urinaire sur la formation des cristaux. Les 20 sujets étudiés avaient tous présenté de nombreux cristaux de triamtérène dans leurs urines après administration d'une dose unique de 100 mg du médicament. Les cristaux apparaissaient 2 à 11 heures après l'administration. Un pH acide était nécessaire à leur formation. Une seconde étude réalisée par la même équipe sur des animaux a permis de préciser que ces cristaux se formaient au niveau des tubes collecteurs.

TABLEAU X
CRISTALLURIES DE TRIAMTERENE

AUTEUR	Nombre de cas	Molécule initiale	Dose administrée	Molécules retrouvées dans les cristallurées
DAUDON 1986 (12)	F	triamtérène (Cyclotériam [®])	300 mg	sulfate de 4'-hydroxy-triamtérène
FAIRLEY 1986 (75)	20 sujets (14 M, 6 F âgés de 21 à 51 ans)	triamtérène	100 mg	

H - L'ACICLOVIR : Zovirax[®]

L'aciclovir est un agent antiviral utilisé dans le traitement des infections à VZV (virus du zona et de la varicelle) et à HSV (virus herpès simplex).

1 - PHARMACOCINETIQUE

L'administration intraveineuse rapide peut entraîner des concentrations très élevées et néphrotoxiques. L'apport d'aciclovir doit se faire en perfusion veineuse lente en une heure minimum. La demi-vie plasmatique est de 3 heures. L'aciclovir est très peu métabolisé (15 %). La principale voie d'élimination est rénale. Les deux tiers de l'aciclovir sont éliminés sous forme inchangée ; 90 à 95 % de l'élimination se produit dans les 12 premières heures suivant l'administration (76). L'élimination de l'aciclovir est réalisée par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire (77,78). Les concentrations rénales peuvent atteindre 10 fois celles dans le sang (79).

2 - PRECAUTIONS D'EMPLOI DU MEDICAMENT

Quelques incidents rénaux avec augmentation réversible de l'urée et de la créatinine sanguines ont été rapportés après administration intraveineuse trop rapide. Ils peuvent être évités en respectant la vitesse d'administration et les précautions d'emploi :

- Surveiller les fonctions rénales et hématopoïétiques.

- Assurer une hydratation suffisante, notamment en cas d'insuffisance rénale.

- Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale, en fonction de la clairance de la créatinine.

3 - CRISTALLURIES D'ACICLOVIR

POTTER et COLL (80) décrivent 2 cas de cristalluries chez des patients traités par aciclovir.

- Dans le premier cas, l'aciclovir avait été préconisé dans le traitement d'une varicelle chez un enfant de 7 ans immunodéprimé. Le médicament était administré en perfusion veineuse de 500 mg/m² toutes les 8 heures pendant une durée de 7 jours ; 2 heures après injection apparaissaient des urines opalescentes. Des cristalluries étaient observées à 4 reprises au cours du traitement.

- Le deuxième cas concernait un enfant de 12 ans admis à l'hôpital pour une encéphalite herpétique. Un traitement par aciclovir était mis en place (500 mg/m² en perfusion intraveineuse lente toutes les 8 heures). 2 cristalluries d'aciclovir étaient identifiées par chromatographie sur couche mince.

Il est à noter qu'à leur arrivée à l'hôpital, les deux enfants étaient déshydratés (déshydratation entre 5 et 10 % du poids du corps) et qu'une diurèse suffisante était particulièrement difficile à établir pendant et après la perfusion d'aciclovir, c'est à dire au moment où les concentrations urinaires en aciclovir étaient maximales.

TABEAU XI
Concentrations urinaires en aciclovir
dans les échantillons présentant des cristalluries.

Cas N°	Doses injectées (mg/8h)	Concentrations urinaires en aciclovir (mg/ml)	Diurèse (ml/h)
1	500	3,6	21
	500	5,0	33
	250	3,3	30
	500	2,3	30
2	700	1,7	72
	700	2,1	39

De nombreux cas d'insuffisance rénale transitoire due à l'administration intraveineuse d'aciclovir ont été décrits (77,81,82).

En 1982, dans une étude portant sur 354 patients traités par aciclovir en perfusion intraveineuse une augmentation de la créatininémie apparaissait dans 58 cas(83); dans un cas,- des cristaux d'aciclovir étaient observés dans les tubes collecteurs du patient.

En 1988, SAWYER (77) observait trois cas de cristalluries chez des jeunes patients âgés de 29 à 42 ans, traités par aciclovir pour fatigue chronique secondaire à une infection par le virus d'Epstein-Barr. Le traitement consistait en l'administration d'aciclovir en perfusion intraveineuse d'une heure à la dose de 500 mg/m² toutes les 8 heures pendant 7 jours. Outre la présence de cristaux dans le sédiment urinaire, l'auteur remarquait une augmentation de la créatininémie chez les 3 patients après chaque administration de l'aciclovir. Une biopsie rénale était pratiquée chez le patient dont la fonction rénale était la plus altérée dans le but d'exclure toute autre cause possible d'atteinte rénale.

Cependant aucun cristal n'était décelé ; seules quelques petites zones d'inflammation au niveau du tissu interstitiel étaient notées, mais insuffisamment étendues pour parler de néphropathie tubulo-interstitielle.

Pour SAWYER, cette absence de cristaux au niveau rénal pourrait être due à l'intervalle de temps séparant la biopsie de la perfusion. En effet, la formation de cristaux est maximale, 30 minutes après administration du médicament et disparaît 120 minutes après l'injection (77).

Une insuffisance rénale due à l'administration intraveineuse d'aciclovir a été observée chez des rats pour des doses de 20 mg/kg/jour (84,85). Ces animaux avaient développé une néphropathie obstructive dans laquelle les cristaux étaient observés au niveau des tubes collecteurs. La cristallurie semblait être dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement.

Chez l'animal, des études réalisées chez les sujets développant des cristalluries d'aciclovir, ont montré des concentrations plasmatiques d'aciclovir de $12,6 \pm 2,8$ $\mu\text{m/ml}$ (76).

De telles concentrations sont aisément atteintes chez l'homme puisque, selon BRIGDEN (83) une dose intraveineuse d'aciclovir de 500 mg/m² donne un pic sérique de 20 $\mu\text{g/ml}$. SAWYER estime que la concentration plasmatique en aciclovir ne doit pas dépasser 20 $\mu\text{m/ml}$ (77).

De plus, l'aciclovir a une solubilité dans l'eau de 2,5 mg/ml à pH 7,4 et à 37°C et montre une solubilité plus faible dans l'urine (86). Cette faible solubilité dans l'urine associée à une faible diurèse peut favoriser la cristallurie de l'aciclovir dans les tubules rénaux. En effet la formation de cristalluries intervient quand la concentration de l'aciclovir dans les tubules et les tubes collecteurs dépasse la limite de la solubilité du médicament (78,83), d'où l'importance de maintenir une bonne diurèse pendant toute la durée du traitement.

Pour BEAN et AEPPLI (87), la fréquence des accidents rénaux semblait être due à l'état de déshydratation des malades.

POTTER et KRILL (80) ont observé des cristaux en forme d'aiguilles chez les deux enfants et ont démontré que ces cristaux étaient bien formés d'aciclovir. Les cristaux observés par SAWYER et COLL (77) en microscopie à polarisation étaient identiques à ceux de POTTER et KRILL.

PETERSLUND et COLL rapportent la présence de cristaux d'aciclovir dans les urines d'une jeune femme de 28 ans traitée par aciclovir en perfusion intraveineuse pour une encéphalite herpétique (88). Les doses administrées étaient de 10 mg/kg en perfusion toutes les 8 heures; 2 jours après le début du traitement apparaissaient des urines "voilées". Leur étude au microscope révélait la présence de cristaux longs et fins, identiques à ceux obtenus par cristallisation de l'aciclovir. Une diurèse forcée était alors instaurée entraînant la disparition des cristaux en deux jours. L'auteur a remarqué une augmentation de l'excrétion urinaire de la bêta-2-microglobuline au moment de la présence de la cristallurie, cette excrétion revenant à des taux normaux avec la disparition des cristaux. L'auteur concluait alors à une altération des tubules rénaux. D'autre part, l'auteur a signalé l'absence d'altération de la fonction rénale par la mesure journalière de la créatininémie.

En conclusion, les cristaux d'aciclovir ne se forment qu'après administration intraveineuse de doses élevées du médicament, favorisés par la déshydratation et l'oligurie. Ces cristalluries sont réversibles à l'arrêt du traitement et après obtention d'une bonne diurèse. Ces cristalluries d'aciclovir peuvent parfois entraîner une altération de la fonction rénale transitoire et réversible, évaluée par la mesure de la créatinine sérique.

TABLEAU XI
CRISTALLURIES D'ACICLOVIR

AUTEUR	Cas N°	Sexe	Age	Traitement	Posologie	Durée du	Motif du traitement	Altération de la fonction rénale
POTTER 1986 (80)	1	M	7	aciclovir IV	500mg/m ² toutes les 8 heures	7 jours	Varicelle	-
	2	F	12	aciclovir IV	500mg/m ² toutes les 8 heures	15 jours	Encéphalite herpétique	-
SAWYER 1988 (77)	3							
	4							
	5			aciclovir IV	500mg/m ² toutes les 8 heures	7 jours	Virus Epstein- Barr	+ + +
PETERSLUND 1986 (88)	6	F	28	aciclovir IV	10mg/m ² toutes les 8 heures	9 jours	Encéphalite herpétique	+

I - LA GLAFENINE : Glifanan[®], Privadol[®], Adalgur[®]

La glafénine est un analgésique non antipyrétique très utilisé jusqu'en 1991, date à laquelle ce médicament a été retiré du marché. La glafénine était commercialisée en France depuis 1965. Sa consommation avait augmenté de manière considérable, notamment aux dépens de l'acide acétylsalicylique, grâce à sa bonne tolérance gastrique et son absence d'interaction vis à vis de la coagulation et des anticoagulants.

La glafénine dérive de la 4-aminoquinoléine, s'apparentant aux anti-paludiques schizonticides du type chloroquine. Elle agit par une puissante inhibition de la biosynthèse des prostaglandines in vitro mais aussi in vivo (89).

1 - PHARMACOCINETIQUE

Après administration orale du médicament, la concentration sanguine atteint un maximum en une heure et redevient nulle en 7 heures. Dans l'organisme, la glafénine est rapidement hydrolysée en glycérol et acide libre correspondant. La demi-vie de la glafénine est de 3 heures. Son élimination se fait à 70 % par voie biliaire et à 30 % par voie urinaire dont les trois quarts sont éliminés dans les six premières heures (90).

L'élimination urinaire chez l'homme, bien que sujette à des variations globales parfois importantes en relation notamment avec une absorption digestive variable d'un sujet à l'autre, se fait normalement sous forme de 6 produits distincts :

- l'acide glafénique libre (3-5 %) (AG)
- son dérivé glucuronoconjugué (80-85 %)
- le N-oxyde de l'acide glafénique (3-4 %) (NOAG)
- son dérivé conjugué (1-2 %)
- l'acide hydroxyglafénique libre (1-2 %) (AHG)
- son dérivé glucuronoconjugué (3-5 %)

Les métabolites urinaires représentent globalement 25 à 35 % de la dose ingérée. Les fractions les moins solubles sont l'acide glafénique libre (solubilité inférieure à 10 mg/L à pH 6 et inférieure à 30 mg/L à pH 9) et surtout l'acide hydroxyglafénique libre au pH physiologique et à 37°C. Ce sont donc ces derniers que l'on peut s'attendre à trouver préférentiellement dans les précipités urinaires bien qu'aucune observation n'ait été faite (90).

2 - CRISTALLURIES DE GLAFENINE

La glafénine peut être à l'origine de 3 types de manifestations rénales pathologiques :

- lithiase médicamenteuse (90 - 92)
- insuffisance rénale aigüe dans un contexte d'intoxication massive (90)
- Cristallurie de glafénine (12,90)

Seule la dernière sera développée, bien que la deuxième puisse être en rapport avec une cristallurie intratubulaire.

Les cristaux de glafénine se présentent sous forme de granulations agrégées, polarisantes, plus ou moins sphériques (diamètre compris entre 10 et 40 microns) ou polyédriques, ce qui ne les individualise pas de bon nombre de sédiments urinaires. Le pH acide nécessaire à leur formation est un élément d'orientation. Les cristaux de glafénine sont en effet solubles en milieu alcalin ; leur couleur jaune en polarisation constitue aussi un élément d'orientation. En cas de précipitation importante, la couleur, jaune également, du culot de centrifugation peut constituer une information précieuse, mais seule l'étude chromatographique et/ou une analyse infrarouge permettent l'identification de la phase cristallisée.

La glafénine peut conduire à deux types de cristalluriques complètement différentes, comportant soit des métabolites libres de la glafénine, soit des dérivés glucuroconjugés. Dans de rares cas, on observe simultanément les deux types (12).

Sur les 7 cristalluriques observées par DAUDON et COLL (12), 3 comportaient seulement des métabolites libres des acides glafénique et hydroxyglafénique, 2 uniquement des métabolites conjugués des acides glafénique et hydroxyglafénique et 2 contenaient un mélange de formes libres et conjuguées. Dans un des 2 cas, la cristallurie n'était observée qu'après 24 heures de conservation à 4°C ; or le froid déstabilise les milieux sursaturés et facilite la précipitation des composés les moins solubles (90). Les doses ingérées et la durée du traitement n'étaient pas précisées.

Une étude réalisée par la même équipe sur la toxicité rénale de la glafénine chez l'homme révélait la présence de ces mêmes métabolites insolubles de la glafénine dans des sédiments urinaires (90). Dans cette étude, étaient analysées les urines de reprise de diurèse chez des malades anuriques ou un échantillon d'urines recueillies plus ou moins longtemps (cinq heures à cinq jours) après l'ingestion de glafénine chez des malades oliguriques. L'analyse consistait en la recherche optique puis microscopique d'un précipité jaune cristallin. En cas d'examen microscopique positif, les sédiments urinaires étaient analysés en infrarouge ou par chromatographie sur couche mince.

DAUDON et Coll (90) ont analysé 3 sédiments urinaires qui comportaient une fraction insoluble de la glafénine dans les premières urines émises après intoxication (cas n°1 et n°3) ou au début de la réapparition d'une diurèse normale (cas n°2) :

- Dans le cas n°1, le précipité était constitué d'un mélange d'acides glafénique et hydroxyglafénique dans les proportions de 9 pour 1.

- Dans le cas n°3, les urines recueillies, qui étaient les premières après l'ingestion de la glafénine, n'ont été transmises au laboratoire qu'après un séjour d'environ quinze heures à 4°C. Le froid était donc vraisemblablement à l'origine du sédiment observé qui comportait principalement deux corps, AG et AHG, ce dernier étant légèrement minoritaire (40 à 45 %). Un troisième composé était identifié indirectement comme étant le dérivé glucuronoconjugué de l'acide glafénique (AGC).

La présence de l'acylglucuronide de AG dans cet échantillon résultait vraisemblablement d'un mécanisme d'absorption sur le précipité initial de AG et AHG retrouvés en proportions compatibles avec leurs solubilités et leurs taux urinaires respectifs (90).

- Dans le cas n°2 correspondant à l'administration de 2,4g de glafénine ayant provoqué une oligurie importante, les urines transmises au laboratoire ont été recueillies 32 heures après l'ingestion. Elles comportaient un léger sédiment insoluble jaune dont l'examen microscopique montrait la présence de nombreux agrégats polarisants constitués en partie de cristaux sphériques. Presque tous les cristaux et agrégats étaient entourés d'une couche leucocytaire pouvant témoigner d'une réaction immunologique à médiation tubulaire (90). La CCM réalisée sur ce sédiment ne montrait que de faibles quantités d'acides glafénique et hydroxyglafénique, ce dernier étant légèrement supérieur au premier. Le surnageant, soumis à une nouvelle CCM, ne montrait qu'une tâche d'acide glafénique, preuve indirecte que le sédiment initial était constitué presque entièrement d'acide glafénique glucuronoconjugué.

3 - MECANISMES DE FORMATION DES CRISTALLURIES DE GLAFENINE

La majorité des composés observés dans les cristalluries de glafénine sont sous forme libre, ce qui est en contradiction avec la forme habituellement glucuronoconjuguée des métabolites que l'on retrouve normalement dans les urines (93).

La signification étiopathogénique des différentes cristalluries de glafénine a été discutée par DAUDON et COLL (94). DAUDON a évoqué la possibilité d'une susceptibilité individuelle rendant compte, dans certains cas, d'une métabolisation particulière du médicament. Cette susceptibilité observée essentiellement chez des sujets de sexe féminin, paraît confirmée par 3 observations (12): dans deux urines d'origine féminine, ont été observées des cristalluries massives de métabolites libres de la glafénine après prise thérapeutique pour poussée arthrosique de 800 mg/j de Glifanan[®] répartis en 3 prises pendant 2 jours ; en contraste, chez une femme souffrant également de douleurs arthrosiques, une auto-médication conduisant à l'ingestion de 11g de glafénine en 10 jours ne s'est accompagnée d'aucune précipitation urinaire de dérivés de la glafénine. Il pourrait donc exister une prédisposition métabolique, génétique ou enzymatique (90).

La cristallurie provient d'un état de sursaturation urinaire en AG et AHG (12,90) liée à une absorption massive de glafénine (95), entraînant une précipitation de quantités importantes de dérivés peu solubles de la glafénine. La formation de cristaux au niveau tubulaire, peut être attribuée à l'élimination rénale en quantités excessives de certains métabolites de la glafénine comme AG.

Il semble que ces métabolites soient éliminés en proportions anormalement élevées par rapport aux doses de glafénine ingérée (90). Là encore, intervient la notion de prédisposition, caractérisée peut être par une hyper-absorption digestive de glafénine mais surtout par une répartition anormale de ces métabolites entraînant la précipitation de dérivés non conjugués dans des proportions inhabituelles (rapport AG/AHG voisin de 9/1 dans le cas n°1).

Cette prédisposition métabolique pourrait expliquer la rareté des accidents observés avec ce médicament comparativement à la consommation considérable de glafénine jusqu'en 1991 (plus de deux cents millions de comprimés par an). Ce mécanisme est partiellement dose-dépendant.

La précipitation de dérivés glucuronoconjugués de la glafénine conduisant à une obstruction tubulaire est observée lorsque la dose ingérée est suprathérapeutique (cas n°2).

IL était donc recommandé d'accroître la diurèse chez tous les patients traités par la glafénine.

La glafénine est aujourd'hui retirée du marché suite aux nombreux effets secondaires engendrés par cette molécule.

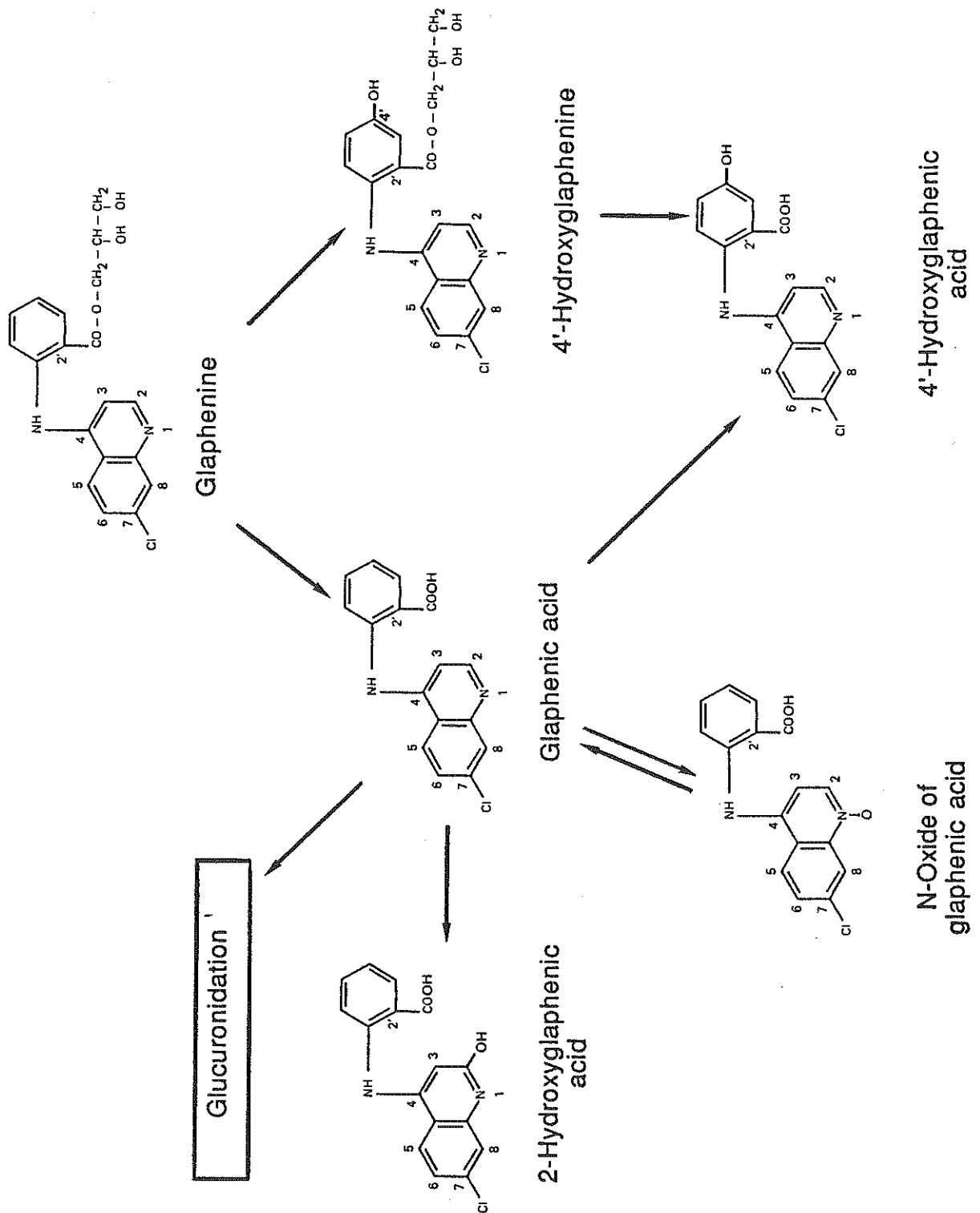


Figure 17 : métabolisme de la glafénine.

TABLEAU XII
CRISTALLURIES DE GLAFENINE

AUTEUR	Cas N°	Sexe	Age	Dose administrée	Molécules retrouvées dans les cristalluries	I R A
DAUDON 1983 (90)	1	F	22	4 g	AG/AHG (9/1) AG/AHG/AGC AG/AHG/AGC	oui
	2	H	28	2,4 g		oui
	3	H	22	3,2 g		non
DAUDON 1986 (12)	4]	F	--	1,6 g	AG/AHG	
	5]					
	6	-	--	---	AG/AHG	
	7	F	--	11,0 g	AGC/AHGC	
	8	-	--	---	AGC/AHGC	
	9]	-	--	---	AG/AHG/AGC/AHGC	
	10*]					

AG = Acide glafénique libre ; AHG = Acide hydroxyglafénique libre ; AGC = Acide glafénique conjugué ; AHGC = Acide hydroxyglafénique conjugué ; * cristallurie observée après conservation des urines à + 4°C.

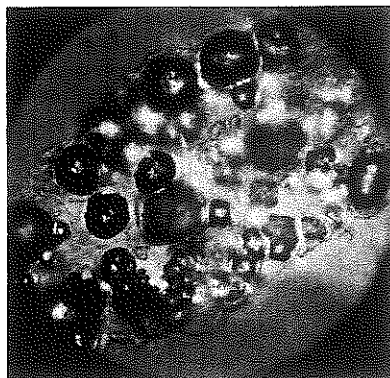


Fig. 18 - Cristaux d'acides glafénique et hydroxy-4' glafénique libres (Gx500) (12).

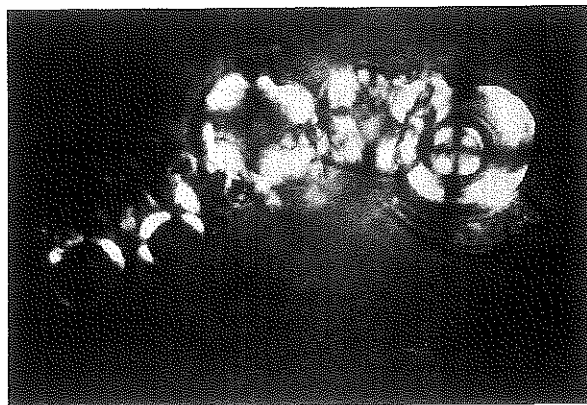


Fig. 19 - Cristaux d'acide glafénique conjugué (Gx800) (12).

J - L'ANTRAFENINE : Stakane[®]

Apparentée à la glafénine, L'antrafénine, antalgique de la série des fénines, a été impliquée de rares fois dans la survenue d'insuffisances rénales oligo-anuriques à la suite de traitements de courte durée par des doses de 600 à 750 mg/j (96,97).

1 - PHARMACOCINETIQUE

L'antrafénine est rapidement absorbée mais dans des proportions variables selon les sujets (15 à 40 % de la dose ingérée)(98).

Elle est rapidement métabolisée en acide antrafénique et en N⁺-(3-trifluorométhylphényl)-N⁺-hydroxyéthylpiperazine (TPHEP). L'élimination du médicament se fait selon un mode bi-exponentiel avec une demi-vie plasmaticque pour la 1^{ère} phase (environ 1 heure) et une demi-vie longue pour la 2^{ème} phase (environ 13 heures pour le métabolite acide et 18 à 43 heures pour l'antrafénine résiduelle). L'excrétion se fait essentiellement dans les fécès, notamment par cycle entéro-hépatique (60 % ou plus de la dose ingérée), mais aussi par voie rénale (jusqu'à 40 % de la dose).

Globalement, L'antrafénine subit d'abord une rupture de la liaison ester avec libération d'acide antrafénique et de TPHEP, puis une glucuroconjugaison hépatique précédée ou non d'un métabolisme oxydatif qui peut conduire à la formation d'acide 4'-hydroxyantrafénique d'une part et d'acide N⁺-(3-trifluorométhylphényl)-N⁺-2-piperazinylacétique d'autre part. Dans les urines, le métabolite principal est la TPHEP glucuroconjugée. L'acide antrafénique est excrété sous forme libre pour moins de 1 % et sous forme glucuroconjugée pour 5 à 10 % de la dose ingérée (99,100).

2 - CRISTALLURIES D'ANTRAFENINE

DAUDON et Coll (91) ont observé une cristallurie formée d'un métabolite de l'antraféline chez un jeune homme hospitalisé pour insuffisance rénale oligurique. Cet homme avait ingéré 1350 mg d'antraféline et 400 mg de glafénine sur moins de 24 heures pour algies dentaires. La diurèse des 24 premières heures était de 500 ml. Après perfusion de glucose à 5 % et à 10 % cette diurèse s'était élevée à 2 litres au 2^{ème} jour puis avait dépassé les 3 litres au 3^{ème} jour.

L'examen réalisé sur les premières urines en microscopie à polarisation avait montré une cristallisation faible, en aiguilles agrégées en oursins, et en rares cristaux arrondis, polarisants, à structure radiale.

Une étude chromatographique avait montré la présence de l'acide antraféinique libre au niveau de la cristallurie.

Cette présence d'acide antraféinique libre est inattendue au vu de la pharmacocinétique du médicament puisque son excrétion urinaire est très faible (inférieure à 1 %). Cependant, l'excrétion urinaire est en partie dépendante de l'absorption digestive. Or, celle-ci est très variable selon les sujets (98) et vraisemblablement liée tant à des facteurs alimentaires qu'à des susceptibilités individuelles. Ainsi, à doses égales, les patients absorbant le plus abondamment l'antraféline constituent potentiellement une population à risque qu'il est malheureusement difficile de reconnaître en l'absence d'études métaboliques individuelles. Par ailleurs, certains patients, de manière innée ou acquise (traitement polymédicamenteux), pourraient ne pas conjuguer suffisamment l'acide antraféinique entraînant une filtration rénale accrue de ce dérivé qui est peu soluble sous forme libre.

Dans notre cas, le jeune homme avait ingéré une dose élevée d'antraféline. La cristallurie peut sans doute s'expliquer par l'excrétion en quantité accrue d'acide antraféline libre dans les premières heures suivant l'ingestion du médicament. Cette cristallurie relève de sursaturations urinaires en métabolites acides libres, consécutives à une surcharge thérapeutique.

Cette même équipe (12) identifia une seconde cristallurie d'antraféline mais constituée cette fois-ci du métabolite conjugué de la molécule. L'acide antraféline glucuronoconjugué a été détecté sous forme de rares cristaux sphériques à structure radiale chez un patient en insuffisance rénale aiguë après absorption de 1,2 g d'antraféline.

TABLEAU XIII
CRISTALLURIES D'ANTRAFENINE

AUTEUR	CAS N°	Sexe	Age	Dose (mg)	Molécules retrouvées dans les cristalluries	I R A
DAUDON 1986 (91)	1	M	18	1350	Acide antraféniq Libre	+
DAUDON 1986 (12)	2	M	--	1200	Acide antraféniq glucuroconjugué	+

K - LA PRIMIDONE : Mysoline[®]

La primidone est un barbiturique, d'une efficacité clinique semblable à celle du phénobarbital, utilisé dans le traitement de l'épilepsie.

1 - PHARMACOCINETIQUE

La primidone est absorbée à 90 % de la dose ingérée. La concentration plasmatique maximale apparaît entre 2 et 4 heures suivant les sujets ; après administration du médicament la demi-vie plasmatique se situe entre 6 et 12 heures selon l'âge. La primidone est métabolisée d'une part en phénobarbital par oxydation et d'autre part en phényléthylmalonamide (PEMA). La liaison aux protéines étant faible (25 %), ceci facilite la filtration glomérulaire et augmente la concentration urinaire en primidone.

La primidone est éliminée dans les urines sous forme inchangée. La fraction de la dose administrée, métabolisée en phénobarbital et excrétée sous forme inchangée varie en fonction de la dose administrée et de la durée du traitement. La primidone a une solubilité dans l'eau de 600 mg/L à 37°C.

2 - CRISTALLURIES DE PRIMIDONE

Neuf cas de cristalluries consécutives à l'administration de doses élevées de primidone ont été recensés dans la littérature : MORLEY et WYNNE en 1957 (101); BAILEY et JATLOW en 1972 (102) ; BRILLMAN et COLL en 1974 (103); CATE et TENSER en 1975 (104); LAGENSTEIN et COLL en 1977 (105); TURNER en 1980 (106); VAN HEIJST et COLL en 1983 (107); LANE et COLL en 1987 (108); LEHMAN en 1987 (109).

Les cristalluries de primidone semblent liées à un état de sursaturation urinaire lié à la faible solubilité du médicament (600 mg/L à 37°C). Tout facteur augmentant l'excrétion rénale de la primidone sous forme inchangée favorise la formation de cristalluries ; la clairance rénale dépend de la dose administrée, en raison de la faible liaison protéique de la primidone. La formation de cristalluries intervient quand la concentration de la primidone dans les urines dépasse les limites de la solubilité du médicament. De plus, tout facteur induisant une oxydation réduit la métabolisation de la primidone et ainsi favorise la formation de cristalluries. La clairance rénale de la forme inchangée de la primidone est diminuée chez des patients recevant simultanément de la phénytoïne (103). CATE et TENSER (104) et TURNER (106) ont décrit 2 cas de cristalluries chez des patients traités par l'association primidone + phénytoïne. En effet, l'utilisation concomitante d'autres anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne) augmente le risque de cristalluries (109). La clairance rénale est diminuée par d'autres facteurs comme l'utilisation simultanée d'autres inducteurs enzymatiques.

On estime que la concentration plasmatique en primidone ne doit pas dépasser 80 mg/L. Il est important également de maintenir une bonne diurèse pendant toute la durée du traitement si l'on utilise des doses élevées du médicament. Dans tous les cas de cristalluries observées, aucune altération rénale n'est apparue.

L'examen microscopique des urines révèle la présence de cristaux blancs, hexagonaux, isolés ou agrégés. Leur étude chromatographique identifie la primidone sous forme inchangée.

TABEAU XIV
CRISTALLURIES DE PRIMIDONE

AUTEUR	Sexe	Age	Concentration urinaire en primidone (en présence de la cristallurie)	Concentration plasmatique en primidone (la cristallurie)	Composition des cristaux
MORLAY - 1957-(101)			2150 mg/L	-----	-----
BAILEY - 1972-(102)	F	43	200 mg/L	175 mg/L	primidone pure
BRILLMAN - 1974-(103)					-----
CATE - 1975-(104)	F	10	1570 mg/L	95 mg/L	cristaux identiques à ceux de Bailey
LAGENSTEIN - 1977-(105)					-----
TURNER - 1980-(106)					-----
VAN HEIJST - 1983-(107)					-----
LANE - 1987-(108)	M	30			-----
LEHMAN - 1987-(109)	F	34		130 mg/L	-----

L - L'ALLOPURINOL - L'OXYPURINOL

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase, enzyme assurant l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique. Il est utilisé depuis 1964 dans le traitement des hyperuricémies et hyperuricuries de toutes étiologies. Il entre dans la composition de diverses spécialités,

soit seul : XANTURIC[®]

ZYLORIC[®]

soit en association avec la benzbromarone, uricosurique, qui inhibe la réabsorption tubulaire proximale de l'acide urique : ANURATE[®]

DESATUR[®]

L'oxypurinol est le métabolite actif de l'allopurinol.

1 - PHARMACOCINETIQUE

L'allopurinol est rapidement absorbé et métabolisé en oxypurinol. La demi-vie de l'allopurinol est d'environ 1 heure mais l'oxypurinol, étant lui-même inhibiteur de la xanthine-oxydase, prolonge l'action entre 18 et 30 heures du fait de son affinité élevée pour l'enzyme.

L'allopurinol et l'oxypurinol sont éliminés par voie rénale.

L'oxypurinol est peu soluble (350 mg/l) et l'est d'autant moins que le milieu est acide (110).

2 - MODE D'ACTION DU MEDICAMENT

L'allopurinol est un urico-freinateur.

L'acide urique représente chez l'homme le terme du catabolisme des purines et leur forme d'élimination rénale.

Il est formé selon deux processus principaux :

- un cycle court correspondant à la purino-synthèse au niveau hépatique essentiellement.

- un cycle long correspondant à la dégradation des acides nucléiques et qui rejoint le cycle court au niveau de l'acide inosinique.

L'allopurinol empêche la formation de l'acide urique par inhibition de la xanthine-oxydase, enzyme responsable de la dégradation des oxypurines (hypoxanthine et xanthine) en acide urique.

L'allopurinol est un analogue structural de l'hypoxanthine. Il entre en compétition avec la xanthine et l'hypoxanthine comme substrat de la xanthine-oxydase, enzyme à localisation essentiellement hépatique, et entraîne ainsi une diminution de la formation d'acide urique. On observe alors une augmentation des concentrations sériques et tissulaires des oxypurines et leur recyclage vers la synthèse d'acide inosinique par l'intermédiaire de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRTase). L'élimination urinaire des oxypurines est également augmentée. De 10 à 22 mg/j, elle passe à 50 à 150 mg/j dont 50 à 75 % sont constitués de xanthine. De plus l'allopurinol a une petite action inhibitrice sur la première réaction de la synthèse des purines. On observe alors une baisse de l'uricémie et de l'uraturie, le rein n'ayant plus à éliminer que des bases xanthiques dont la clairance est supérieure à celle des urates.

3 - CRISTALLURIES

a - Cristalluries de xanthine

De part ses effets métaboliques, l'allopurinol administré à fortes doses peut être inducteur de cristalluries de xanthine.

Trois cas de cristalluries de xanthine chez l'enfant ont été rapportés dans la littérature (111-113) après administration de fortes doses d'allopurinol supérieures à 6mg/kg/jour.

Sur ces 3 patients, 2 présentaient un déficit total ou partiel en HGPRTase (syndrome de Lesch-Nyhan) (111,113) aboutissant à une excrétion urinaire abondante d'oxypurines jusqu'à 970 mg/j (113), la normale étant d'environ 20 mg/j.

Le 3^{ème} sujet était traité pour un lymphome de Burkitt par polychimiothérapie (112). Cette induction entraînant une lyse cellulaire importante, aboutit à une libération accrue de nucléotides dans le sang puis par transformation enzymatique de nucléosides et de purines libres. Cet excès d'oxypurines est retrouvé dans les urines et aboutit à une sursaturation urinaire.

Des cristaux de xanthine ont été identifiés par spectrophotométrie infrarouge. En effet, la xanthine est la moins soluble des oxypurines urinaires, sa solubilité est de 50 mg/L dans l'urine à pH 5 et de 130 mg/L à pH 7. L'hypoxanthine est beaucoup plus soluble (1500 mg/L à pH 7) (110).

b - Cristalluries d'oxypurinol

De par son propre métabolisme, l'allopurinol peut être générateur de cristalluries d'oxypurinol.

En 1975, LANDGREBE et Coll (114) rapportent le cas d'une cristallurie d'oxypurinol chez un enfant de 8 ans atteint d'un syndrome de Lesch-Nyhan. Cet enfant avait été traité dans un premier temps par de fortes doses d'allopurinol et d'oxypurinol (jusqu'à 1g/jour pendant 49 mois) jusqu'à l'apparition d'une éruption cutanée. Le traitement était alors modifié et l'allopurinol progressivement remplacé par l'oxypurinol à la dose de 20 mg/kg/jour. Après 4 mois de traitement apparaissaient des urines "boueuses" comportant des cristaux d'oxypurinol identifiés par spectrophotométrie infrarouge.

L'oxypurinol comme la xanthine, est peu soluble; les taux urinaires aboutissent rapidement à la sursaturation, d'autant plus facilement que les urines sont acides. On estime que l'oxypurinol est susceptible de cristalliser pour des doses supérieures à 250 mg/24 h.

TABLEAU XV
 CRISTALLURIES D'ALLOPURINOL ET D'OXYPURINOL

AUTEUR	Sexe	Age	Traitement	Posologie	Durée	Motif de la prescription
SEEGMILLER 1968 (111)	M	Enfant	Zyloric [®]	8 mg/kg/j	NC	syndrome de Lesch-Nyhan
ABLIN 1972 (112)	M	9 ans	Zyloric [®]	300 mg/j	3 jours	Polychimiothérapie
GOMEZ 1978 (113)	M	18 ans	Zyloric [®]	400 mg/j	112 jours	syndrome de Lesch-Nyhan
LANDGREBE (114)	M	8 ans	oxypurinol	20 mg/kg/j	4 mois	syndrome de Lesch-Nyhan

M - LA 6 - MERCAPTOPURINE : Purinethol[®]

La 6-mercaptopurine, analogue structural de l'adénine, est un antimétabolite cystotatique, inhibant la synthèse des nucléotides puriques normaux. La 6-mercaptopurine, métabolisée au niveau hépatique, est éliminée par voie urinaire sous formes pure et métabolisée. Sa solubilité est de 220 mg/l dans les urines à pH 7,4.

On relève une publication faisant état de cristalluries de 6-mercaptopurine après perfusion intraveineuse de Purinéthol[®] à la dose moyenne de 25 mg/mn/m² de surface corporelle dans des cas de néoplasies (115). Les cristaux observés auraient été constitués à 95 % de 6-mercaptopurine, mais la technique d'analyse des cristaux n'était pas décrite. DUTTERA (115) considérait que la posologie administrée dans ce protocole avait abouti à l'élimination urinaire de 260 mg de 6-mercaptopurine en 1 heure ce qui pouvait expliquer la formation de la cristallurie, du fait de la faible solubilité du médicament dans les urines.

III- CRISTALLURIES PHYSIOLOGIQUES INDUITES PAR DES MEDICAMENTS

A côté des cristalluries constituées de principes actifs médicamenteux ou de leurs métabolites, il ne faut pas sous-estimer la présence de cristalluries constituées de produits physiologiques mais néanmoins induites par des médicaments.

On peut distinguer ici :

- Les médicaments intervenant dans le métabolisme endogène du calcium, de l'oxalate, de l'acide urique ou la régulation acido-basique. Ces molécules exercent un effet métabolique entraînant une hyperexcrétion urinaire d'un produit physiologique.

- Les molécules dont les métabolites entrent dans un cycle métabolique qu'ils accélèrent (exemple le piridoxilate).

Dans l'un ou l'autre cas, ces médicaments provoquent une augmentation de la calciurie, de l'oxalurie ou de l'uricurie. -

Contrairement à ce que l'on observe avec les médicaments du groupe précédent, les cristalluries peuvent être entièrement constituées du produit biologique. Il n'est donc pas toujours aisé d'établir les relations de cause à effet entre la prise médicamenteuse et la cristallurie. La reconnaissance étiologique des cristalluries médicamenteuses de ce type est donc délicate et ne peut se concevoir sans un examen approfondi du dossier clinique des patients.

A - LE PIRIDOXILATE

Le piridoxilate est un sel réciproque de l'acide glyoxylique et de la pyridoxine (vitamine B₆). Il était utilisé pour les propriétés anti-anoxiques de l'acide glyoxylique dans le traitement des artériopathies périphériques et dans l'insuffisance coronarienne. La pyridoxine a pour but théorique d'empêcher l'oxydation de l'acide glyoxylique en acide oxalique en favorisant la conversion enzymatique du glyoxylate en glycine.

Le piridoxilate était commercialisé sous deux formes:

- MYOCORIL[®] dans lequel il était associé à un dérivé nitré retard, le nitropenthrite. Le MYOCORIL[®] était préconisé dans le traitement de l'insuffisance coronarienne depuis 1974.

- GLYO-6[®] : Le piridoxilate était le seul principe actif. Mis sur le marché en 1967, le GLYO-6[®] était prescrit dans le traitement de l'artérite des membres inférieurs et dans les troubles de la circulation cérébrale.

1 - PHARMACOCINETIQUE

Le -piridoxilate est un mélange équimoléculaire de glyoxylate et de pyridoxine. La posologie recommandée est de 4 à 6 gélules par jour soit 600 mg de piridoxilate correspondant à 435 mg de pyridoxine et 165 mg de glyoxylate. Le piridoxilate est absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est transporté par le flot sanguin dans le milieu intracellulaire de tous les tissus notamment myocardique où il se scinde en glyoxylate et pyridoxine. Le glyoxylate est progressivement transformé en formiate, glycolate et glycine et, lorsqu'il est à un taux élevé (supérieur à 10⁻⁹ moles) il peut se transformer en acide oxalique. L'excès de ce dernier est théoriquement combattu par la pyridoxine éliminant ainsi le risque d'oxalose. Les métabolites du piridoxilate sont excrétés par les urines.

2 - CRISTALLURIES INDUITES PAR LE PIRIDOXILATE

DAUDON et Coll (12,116) rapportent 2 cas de cristalluries chez des patients lithiasiques récidivants, traités l'un par le MYOCORIL[®], l'autre par le GLYO-6[®]. Les auteurs ont observé des cristaux inhabituels en lamelles hexagonales, asymétriques, courtes (80 μ m long) et en rectangles aux extrémités arrondies d'environ 10 μ m de long, accompagnés une fois par des cristaux classiques d'oxalate de calcium dihydraté (weddellite). Tous les cristaux sont polarisants. L'analyse infrarouge de ces cristaux a montré qu'ils étaient formés d'oxalate de calcium trihydraté, c'est à dire une forme tout à fait exceptionnelle de l'oxalate de calcium dans les urines jamais décrite jusqu'à ce jour, bien qu'elle soit suspectée d'être l'élément précurseur de l'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) sur la base d'expérimentations in vitro (117). En effet, cette forme trihydratée de l'oxalate de calcium est connue comme particulièrement instable et se convertissant spontanément et rapidement (en quelques heures) en whewellite.

DEQUIEDT et Coll (118) font état d'une cristallurie intratubulaire d'oxalate de calcium avec insuffisance rénale aiguë suite à une intoxication par le GLYO-6[®].

Les raisons pour lesquelles cet oxalate de calcium trihydraté se trouve stabilisé dans les urines de ces patients traités par le piridoxilate restent inconnues. Toutefois, il semble que le piridoxilate agirait non seulement par son effet hyperoxaluriant, mais aussi en interférant avec les inhibiteurs naturels de la cristallisation de l'oxalate de calcium trihydraté (12,118). On peut aussi penser que ces inhibiteurs de la formation des cristaux seraient déficients chez certains patients (92).

Le MYOCORIL[®] et le GLYO-6[®] sont aujourd'hui retirés du marché.

TABLEAU XVI
CRISTALLURIES INDUITES PAR LE PIRIDOXILATE

AUTEUR	Sexe	Age	Traitement	Posologie	Durée	Composition des cristaux
DAUDON 1986 (12, 116)	M	53 ans	MYOCORIL [®]	600 mg/j	6 ans	oxalate de calcium trihydraté
	M	43 ans	GLYO-6 [®]	400 mg/j	5 ans	oxalate de calcium trihydraté
DEQUIEDT 1985 (118)	M	26 ans	GLYO-6 [®]	6 g		oxalate de calcium

B - L'ACETAZOLAMIDE : Diamox[®]

L'acétazolamide est un sulfamide inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique, diminuant la formation de l'humeur aqueuse et du liquide céphalorachidien, augmentant l'élimination urinaire des bicarbonates (alcalinisation), du potassium et du sodium, et diminuant l'élimination des ions chlore (tendance à l'acidose hyperchlorémique et hypokaliémique). Il est principalement utilisé en ophtalmologie dans le traitement du glaucome mais aussi chez l'insuffisant respiratoire chronique présentant une alcalose métabolique.

1 - PHARMACOCINETIQUE

L'absorption digestive de l'acétazolamide est très rapide. La demi-vie plasmatique est de 5 heures. L'excrétion urinaire est totale en 24 heures sous forme non métabolisée.

Ayant un pK_m égal à 7,2, il est insoluble en milieu acide.

2 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

L'acétazolamide inhibe l'anhydrase carbonique à différents niveaux : tubule rénal, corps ciliaire, système nerveux central, muqueuse digestive.

- au niveau du tubule rénal, l'anhydrase carbonique est une enzyme nécessaire à la réabsorption des ions bicarbonate et à l'excrétion d'une partie des ions H^+ . Son inhibition va provoquer :

- . une augmentation de la diurèse aqueuse
- . une forte élimination des bicarbonates

- . une acidose
- . une hypokaliémie car les ions H^+ étant retenus, seul le potassium va s'échanger contre le sodium
- . une hyperchlorémie
- . un pH urinaire alcalin favorisant la sursaturation phosphatique
- . un pH urinaire alcalin favorisant la sursaturation phosphatique
- . une hypocitraturie

- au niveau de l'oeil, l'acétazolamide, en cas d'hypertension oculaire, provoque une chute rapide de la pression par action sur le corps ciliaire, et une élimination accélérée des bicarbonates et des autres électrolytes qui se trouvent normalement en concentration élevée dans les liquides intraoculaires. L'acétazolamide freine la formation de l'humeur aqueuse.

- au niveau du système nerveux, l'acétazolamide exerce un effet antisécrétoire sur les plexus choroïdes réduisant la formation du liquide céphalorachidien.

3 - CRISTALLURIES INDUITES PAR L'ACETAZOLAMIDE

L'acétazolamide crée une acidose tubulaire avec possibilité de formation de cristaux de phosphate de calcium.

En fait, cinq cristalluries semblent réellement démontrées mais deux seulement ont fait l'objet d'une tentative d'identification aboutissant à la reconnaissance d'acétazolamide (119,220). Les auteurs ont constaté des anomalies histologiques au niveau rénal, identiques à celles décrites après administration des sulfamides antibactériens. Les cristaux présents au niveau des tubules se sont révélés être identiques morphologiquement à ceux obtenus par cristallisation d'acétazolamide en milieu acide (120).

D'autres cas ont été publiés (121-126) mais aucune des cristalluries n'a fait l'objet d'une analyse rigoureuse de sa composition chimique et cristalline.

Les cristalluries phosphatiques auxquelles on peut s'attendre, apparaissant dans un contexte biologique d'acidose tubulaire d'origine thérapeutique, n'ont pas été démontrées. Toutefois il est vraisemblable que les cas de cristalluries rapportés soient plus le fait de la prescription de phosphate de calcium que d'acétazolamide.

Dans le cas de la cristallurie décrite par GLUSHIEN et Coll (119), il a été évoqué un processus d'allergie aux sulfamides du fait de la présence de granulomes inflammatoires à proximité des cristaux ; la réaction serait similaire à celle provoquée par l'intoxication aux sulfamides.

BERTINO et Coll (120) ne fournissent aucune explication à la présence de la cristallurie observée.

Il est souligné que les cristalluries observées ont été produites par de faibles doses totales d'acétazolamide, prescrites pendant des périodes brèves (127).

TABLEAU XVII
CRISTALLURIES INDUITES PAR L'ACÉTAZOLAMIDE

AUTEUR	Sexe	Age	Traitement	Posologie	Durée	Composition chimique
GLUSHIEN 1956 (119)	M	55 ans	DIAMOX [®]	750 mg/j	4 jours	cristaux d'acétazolamide
BERTINO 1957 (120)	M	61 ans	DIAMOX [®]	300 mg/j	9 jours	cristaux d'acétazolamide
ORCHARD 1972 (124)	M	49 ans	acétazolamide	750 mg/j	2 jours	-----
DAVIES 1959 (121)	M	28 ans	acétazolamide	250 mg/j	8 semaines	-----
PERSKY 1956 (125)	F	63 ans	acétazolamide	1000 mg/j	2 semaines	-----

C - LA BENZIODARONE : Amplivix[®]

L'Amplivix[®] ou benziodarone synthétisé en 1956 par DELTOUR était d'abord utilisé pour ses propriétés spasmolytiques en particulier sur l'uretère mais surtout comme corano-dilatateur. Ce n'est qu'en 1965 que l'on découvre l'action hypo-uricémiante du produit, administré depuis dans le traitement de la goutte.

La baisse de l'uricémie induite par la benziodarone relève de 2 mécanismes :

- Effet hypo-uricémiant propre dont le mécanisme n'a pas été démontré.
- Effet uricosurique par diminution de la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

L'Amplivix[®] entraîne alors une augmentation notable de l'uraturie ; si des précautions ne sont pas prises, on peut assister à des accidents de précipitation de ces urates dans les voies excrétrices.

L'utilisation des médicaments uricosuriques en cas d'hyperuricémie et de goutte crée un risque réel de cristallurie urique.

NAVAS et GRASSET (128) rapportent le cas d'une lithiase urique récidivante chez un patient traité pendant 2 ans par de l'Amplivix (R). Des épisodes de cristalluries uriques répétées ont été décrits chez ce patient et pourraient constituer un signe d'alerte (12).

La formation de cristaux d'acide urique est fonction de la sursaturation urinaire en acide urique qui relève elle aussi de la conjonction de facteurs de risque :

- diminution de la diurèse
- hyperuricurie : en accroissant la concentration d'acide urique, l'hyperuricurie favorise la sursaturation.

- le pH urinaire conditionne le degré de dissociation de l'acide urique. Des urines acides déplacent l'équilibre vers la forme non dissociée, très peu soluble. Ainsi, les cristalluries uriques sont le plus souvent associées à des urines acides. D'où l'impératif d'assurer une polyurie alcaline lors de l'utilisation de ces médicaments. En effet, à pH = 5, un litre d'urine dissout 150 mg d'acide urique alors que la quantité dissoute est de 2g par litre à pH =7.

En maintenant chez ces malades une polyurie et un pH urinaire compris entre 7 et 8, on se met à l'abri des précipitations uratiques liées aux propriétés uricosuriques de L'Amplivix[®] (128).

Dans le même cadre entreraient en théorie tous les traitements uricosuriques avec en particulier, la benzbromarone (Desuric[®]).

L'Amplivix[®] est aujourd'hui retiré du marché.

TABLEAU XVIII
CRISTALLURIES INDUITES PAR LA BENZIODARONE

AUTEUR	Sexe	Age	Traitement	Posologie	Durée	Motif du traitement
NAVAS 1973 (128)	M	55 ans	Amplivix [®]	200 mg/j	2 ans	hyperuricémie- poussées de goutte articulaire

D - LES EXTRAITS PANCREATIQUES : Eurobiol[®], Alipase[®], Créon[®]

Les extraits pancréatiques sont indiqués dans l'insuffisance pancréatique exocrine secondaire à la mucoviscidose notamment. Cette insuffisance est responsable d'une malabsorption des graisses avec stéatorrhée (augmentation du débit fécal des graisses), mais aussi de celle de l'amidon, des protéines et de nombreuses vitamines.

Les enzymes pancréatiques apportées par les extraits de pancréas, lorsqu'elles sont administrées per os, subissent une inactivation irréversible du fait d'un pH gastrique acide et de l'activité peptique du suc gastrique. Divers conditionnements ont donc été proposés dans le but de permettre la libération des enzymes en milieu duodéal en les préservant de la digestion gastrique.

Les extraits pancréatiques contiennent des acides nucléiques dans une proportion de 8 à 10 % de leur composition totale. Ceux-ci sont facilement absorbés, même en l'absence de nucléase pancréatique, et décomposés en purine puis en acide urique.

Les extraits pancréatiques administrés aux enfants atteints de mucoviscidose peuvent, en cas de surdosage, entraîner une hyperuricurie avec cristallurie d'acide urique (129).

STAPLETON (129) rapporte un cas de cristallurie d'acide urique chez un enfant atteint de mucoviscidose et recevant des doses élevées d'extraits pancréatiques. L'uraturie s'élevait à 39 mg/kg/jour, la normale se situant aux environs de 17,5 mg/kg/jour; le pH urinaire était égal à 5.

STAPLETON avait calculé que l'ingestion des extraits pancréatiques correspondait à la prise de plus de 410 mg de purines, ce qui aboutissait à un accroissement de l'élimination de l'acide urique de 470 mg/jour en sus du métabolisme de base. Les uricémies mesurées variaient de 480 à 620 mg/jour pour une normale dans un groupe témoin de 240 à 320 mg/jour.

Ainsi la conjugaison de l'hyperuricémie, du pH urinaire acide, et de l'oligurie secondaire aux pertes digestives, expliquait la sursaturation urinaire en acide urique et sa cristallisation (129).

Une étude rétrospective du même auteur, réalisée sur 32 enfants traités par des extraits pancréatiques, rapportait 14 hyperuricémies sur 15 surdosages thérapeutiques.

TABLEAU XIX
 CRISTALLURIES INDUITE PAR LES EXTRAITS PANCREATIQUES

AUTEUR	SEXE/AGE	TRAITEMENT	POSOLOGIE	DUREE	COMPOSITION DES CRISTAUX	pH
STAPLETON 1976 (129)	M/4 ans	Pancrélipase	15 à 20 sachets/jour de Cotazym [®]	3 mois	cristaux oranges d'acide urique	5

E - LE METHOXYFLURANE : Penthrane[®]

Le méthoxyflurane, utilisé comme anesthésique volatil, est métabolisé en dérivés fluorés : acide méthoxydifluoroacétique, acide hydroxydifluoroacétique et acide oxalique (131). Ces dérivés fluorés sont néphrotoxiques et peuvent entraîner des diabètes insipides fluoriques.

Le méthoxyflurane a été incriminé plusieurs fois dans le développement d'insuffisance rénale grave post-opératoire avec cristallisation intra-rénale de whewellite (oxalate de calcium monohydraté) (130-133).

FRASCINO (130) a décrit 11 cas d'insuffisance rénale à diurèse conservée consécutive à des anesthésies prolongées de 2,75 à 7,5 heures par le méthoxyflurane. Dans tous les cas existaient une hyperoxalurie allant de 96 à 480 mg/j (la normale étant de 5 à 45 mg/j) et une cristallurie intratubulaire d'oxalate de calcium monohydraté identifiée par diffraction aux rayons X.

PANNER (131) rapporte 2 cas identiques.

Le mécanisme de la formation de ces cristalluries reste inconnu. La polyurie, proportionnelle au taux des dérivés fluorés et par conséquent à la dose administrée de méthoxyflurane, pourrait provoquer une précipitation intratubulaire d'oxalate dérivé du médicament. Cette précipitation intratubulaire d'oxalate, associée à l'hypovolémie, majorerait l'insuffisance rénale (130,131) et donc la rétention des métabolites néphrotoxiques.

Ainsi on peut penser qu'une épuration extra-rénale serait nécessaire dès l'apparition de polyurie, ceci dans le but d'abaisser le taux de dérivés fluorés.

F - L'OXALATE DE NAFTIDROFURYL : Praxilène[®], Di-actane[®]
Gevatran[®], Naftilux[®]

Le naftidrofuryl est un vasodilatateur artériolaire musculotrope. A l'étage vasculaire, le naftidrofuryl entraîne une augmentation du débit sanguin par abaissement du tonus artériolaire. Le naftidrofuryl est alors proposé dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente et des douleurs nocturnes dans les artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs. Il est proposé dans le traitement des infarctus cérébraux constitués, comme traitement correcteur des symptômes du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé, et comme traitement d'appoint des phénomènes de Raynaud.

1 - PHARMACOCINETIQUE

Son absorption digestive est rapide : la concentration plasmatique est maximale 1 heure après l'ingestion.- L'oxalate de naftidrofuryl subit un cycle entéro-hépatique. Le métabolisme du naftidrofuryl dépend principalement des pseudo-cholinestérases plasmatiques. Les métabolites sont éliminés par voie biliaire après glycuronoconjugaison, l'excrétion urinaire est faible.

2 - CRISTALLURIES

L'oxalate de naftidrofuryl a été incriminé dans le développement d'une insuffisance rénale aiguë avec cristallisation intra-rénale d'oxalate de calcium (134).

MOESCH et COLL (134) rapportent le cas de 2 patients hospitalisés pour insuffisance rénale aiguë (IRA) sans motif d'altération rénale prévisible. Chez les 2 patients, une biopsie rénale faisait apparaître de nombreux cristaux intratubulaires d'oxalate de calcium monohydraté identifiés par microscope infrarouge à transformée de Fourier et une cristallurie massive d'oxalate de calcium monohydraté. La cristallisation de l'oxalate de calcium monohydraté dépendant principalement d'une hyperoxalurie, les auteurs ont recherché l'origine de ces oxalates. Les 2 patients avaient été traités par du Praxilène[®] per os à la posologie de 200 mg 2 fois/jour pendant les 20 jours qui avaient précédé l'IRA. En plus de cette prise orale, le patient 1 avait reçu 1200 mg de Praxilène[®] par jour en perfusion intraveineuse, le patient 2 800 mg de Praxilène[®] par jour en perfusion intraveineuse pendant 10 jours. Le principe actif du Praxilène[®] étant du naftidrofuryl sous la forme d'un sel de l'acide oxalique, l'apport exogène d'oxalate était attribué au médicament.

L'étiopathogénie de ces IRA a été confirmée par une étude de cristallurie réalisée chez 246 sujets âgés hospitalisés dans le Service de Gériatrie du CHU de LIMOGES. Cette étude a montré une fréquence anormalement élevée de cristaux d'oxalate de calcium monohydraté chez le sujet âgé (27,1 % contre 8 % chez l'adulte). Dans ce groupe de 246 sujets, 44 patients prenaient de l'oxalate de naftidrofuryl (Praxilène[®]) à la posologie de 477 ± 122 mg/24 h par voie orale. Une cristallurie était notée chez 21 de ces 44 patients, soit 47,7 % (groupe 1) alors qu'elle n'était positive que pour 64 des 202 autres patients soit 31,7 % (groupe 2). La présence d'oxalate de calcium monohydraté dans ces cristalluries était retrouvée dans 36,4 % des urines du groupe 1 et seulement dans 3,5 % des urines du groupe 2 ($p < 10^{-9}$). Ce travail a permis de mettre en évidence une fréquence de cristalluries d'oxalate de calcium monohydraté 10,5 fois plus élevée chez les patients traités par oxalate de naftidrofuryl (135).

Le Praxilène[®] fournit une quantité d'oxalates égale à 76 mg pour 400 mg de principe actif. Etant donné les quantités importantes d'oxalates libérées lors du traitement par voie intraveineuse, les risques de lésions rénales sont à souligner et l'utilisation intraveineuse du médicament doit être déterminée avec précaution (134).

TABLEAU XX
CRISTALLURIES INDUITES PAR L'OXALATE DE NAFTIDROFURYL

AUTEUR	Sexe	Age	Traitement	Posologie	Voie d'administration	Durée	Motif du traitement	Composition de la cristallurie
MOESCH 1991 (134)	M	62 ans	Praxilène [®]	2x200 mg/j 1200 mg/j	VO IV	20 j 20 j	artérite	oxalate de calcium mono et dihydrate
	M	64 ans	Praxilène [®]	2x200 mg/j 800 mg/j	VO IV	20 j 10 j	artérite	oxalate de calcium monohydraté

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS EXPERIMENTAUX

I - DIFFERENTS TYPES DE CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES IDENTIFIEES AU LABORATOIRE

A - MATERIEL ET METHODE

1 - MATERIEL

Le matériel utilisé est le suivant :

- microscope optique à polarisation LEITZ ORTHOLUX II
- pH mètre MERCK pH 85 permettant une mesure à 0,01 unité près.
- équipement pour réaliser une microfiltration : système WHATMAN ref 1950 002.
- filtres : membrane ISOPORE™ 25 mm en polycarbonate de bisphénol - pores capillaires de 0,4 µm de diamètre - ref. MILLIPORE HTTP O 2500.
- dessiccateur sous vide chauffant SOTELEM DR 3002
- spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier BRUKER IFS 48 couvrant l'intervalle des nombres d'onde compris entre 4800 et 400 cm^{-1} équipé d'un détecteur "deutérium-triglycine-sulfate" et d'un passeur linéaire d'échantillons. Sur le plan informatique, l'appareil est équipé d'un disque dur de 160 méga-octets et dispose d'une banque de données spécifiques aux calculs urinaires (logiciel de recherche " BIRSY™ ")
- nécessaire à micropastillage KBr pour réaliser des pastilles de 3 ou de 2 mm de diamètre
- microscope électronique à balayage PHILIPS XL 30 couplé à un analyseur en énergie X EDAX 9100/60

2 - METHODE

L'étude de la cristallurie a porté soit sur les urines fraîches du matin à jeun, soit sur l'urine de la nuit recueillie le matin au réveil. L'urine du réveil, du fait de la relative restriction hydrique nocturne, apparait comme la plus concentrée chez la majorité des sujets. La conservation du prélèvement doit être la plus courte possible à 37°C ou à température ambiante à condition que celle-ci ne s'abaisse pas durablement au dessous de 20°C. Tous nos échantillons sont conservés à température ambiante et analysés dans les 2 heures suivant le prélèvement.

Les urines déposées sur une cellule de Malassez sont observées au microscope optique à polarisation. En cas de cristallurie positive, une numération séparée est réalisée pour chaque espèce cristalline ; on note le pH puis les urines sont centrifugées à 3000 tours/min pendant 10 minutes. Le culot est filtré sur filtre ISOPORE™ à l'aide d'un système WHATMAN et séché sous pression réduite à 40°C. Le précipité sec est récupéré par grattage et incorporé dans du bromure de potassium pulvérisé (solide transparent au rayonnement infrarouge dans la région du spectre à explorer). Le mélange est finement broyé et la poudre ainsi obtenue est introduite dans le moule à pastiller. Cette poudre est soumise pendant 2 à 5 minutes, d'abord à l'action d'une pompe à vide destinée à chasser l'humidité résiduelle apportée au cours de l'homogénéisation de la poudre, puis simultanément à une pression de 10 tonnes pendant 2 à 3 minutes de façon à obtenir une pastille fine et transparente de 2 ou de 3 mm de diamètre. Cette pastille est ensuite placée dans le faisceau échantillon du spectrophotomètre et analysée par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier. L'enregistrement du spectre est réalisé en 40 secondes (résolution = 1 cm^{-1} , nombre de spectres = 128). L'analyse infrarouge est complétée par une étude ultra-structurale par microscopie électronique à balayage couplée à une analyse élémentaire X. L'imprégnation de l'échantillon est faite au carbone ou à l'or.

B - RESULTATS

Nous avons observé 23 cristalluries médicamenteuses provenant de 5 médicaments différents.

La répartition des médicaments incriminés est donnée dans le tableau XXI. Dans tous les cas, l'identification des molécules de principe actif a été réalisée par spectrophotométrie infrarouge.

Dans notre expérience, la majorité des cristalluries médicamenteuses relèvent de traitements antibactériens et s'observent généralement pour des doses thérapeutiques élevées.

1 - LES SULFAMIDES

Les sulfamides antibactériens, dont les métabolites urinaires sont peu solubles, furent parmi les premières substances incriminées.

Nous rapportons 9 cas de cristalluries de sulfamides concernant 2 molécules impliquées par le biais de leurs métabolites urinaires N-acétylés (tableau XXIV):

a - La sulfadiazine (Adiazine[®], Antrima[®]).

Les complications rénales de la sulfadiazine, largement décrites au début de son utilisation dans les années 1940, peuvent redevenir d'observation courante avec l'emploi actuel de ce médicament dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale au cours du sida. La sulfadiazine, comme d'autres sulfamides, est susceptible de provoquer une néphrite interstitielle aigue allergique comportant souvent fièvre, rash cutané et hyperéosinophilie.

Dans notre cas, le tableau clinique est différent; il s'agit d'un cas d'insuffisance rénale aigue par précipitation intratubulaire de microcristaux, observé chez un patient traité pour syndrome d'immunodéficience acquise compliqué de toxoplasmose cérébrale.

Monsieur B.... 36 ans, ancien homosexuel, était hospitalisé dans le Service de Médecine Interne pour une toxoplasmose cérébrale. A l'entrée dans le Service sa fonction rénale était normale (créatininémie = 69 $\mu\text{mol/L}$). Un mois après le début du traitement par la sulfadiazine (3g/L), le patient présentait une crise de colique néphrétique avec insuffisance rénale (créatininémie à 381 $\mu\text{mol/L}$) et cristallurie médicamenteuse. La douleur céda rapidement et la créatininémie baissait en 48 heures grâce à une diminution de la posologie à 2g/L et à une augmentation des apports hydriques per os (3 L/j).

Le mécanisme habituel de la néphrotoxicité de la sulfadiazine est la formation de microcristaux médicamenteux qui peuvent obstruer les tubules rénaux ou, par agrégation, constituer un obstacle sur le reste de l'appareil excréteur. L'expression clinique de cette complication est variable : hématurie macroscopique (25), colique néphrétique, dysurie, rétention aigue d'urines.

L'examen microscopique des urines découvre la présence de cristaux de sulfadiazine dont l'aspect en "gerbe de blé" est typique.

b - Le sulfaméthoxazole (Bactrim[®], Bactékod[®], Eusaprim[®]) représente la première cause de cristalluries médicamenteuses malgré le développement de molécules dites de seconde génération réputées plus solubles.

L'identification des cristaux du chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole se heurte au problème de la variabilité du faciès cristallin qui entraîne certainement une sous-estimation de la fréquence de ces cristalluries. Tous nos cas ont été observés pour des posologies habituelles et peuvent être confondus en microscopie optique avec des cristaux d'acide urique dihydraté, voire d'oxalate de calcium monohydraté (figures 20-22). Le pH des urines est un critère de différenciation peu exploitable, puisque le sulfamide cristallise au dessous de $\text{pH} = 5,9$.

Par contre, la couleur du culot peut aider au diagnostic différentiel entre le sulfamide et l'acide urique dihydraté (12). Le culot de centrifugation des urines est très souvent orangé, rouge-brique ou rose en présence d'acide urique, blanc-grisâtre à brun clair pour le sulfamide.

La spectrophotométrie infrarouge permet une caractérisation sans ambiguïté. En effet, le spectre du N-acétylsulfaméthoxazole sous forme de chlorhydrate est tout à fait caractéristique (figure 23) bien que très différent de celui du sulfaméthoxazole (figure 24) dont il dérive (14).

On retrouve dans la partie du spectre la plus riche en bandes d'absorption situées entre 1600 et 600 cm^{-1} , un certain nombre de vibrations dont la séquence et parfois la position sont communes aux 2 composés. En particulier, les vibrations de valence symétrique et asymétrique $\text{S}=\text{O}$ du groupement sulfamide peuvent être attribuées respectivement aux absorptions à 1304 et 1156 cm^{-1} pour le sulfaméthoxazole, à 1316 et 1168 cm^{-1} pour le métabolite. On observe par ailleurs la vibration de valence asymétrique $\text{C}=\text{O}$ du groupement N-acétyl à 1684 cm^{-1} pour le dérivé N-acétylé.

La confirmation de cette structure a été apportée par la spectrométrie de masse.

Quant à la partie chlorhydrate du métabolite, elle est responsable des changements importants dans le profil d'absorption des fonctions aminées entre 3500 et 3140 cm^{-1} et notamment du glissement des vibrations vers les basses fréquences (15).

En dehors du spectre infrarouge, le meilleur critère de différenciation d'avec l'acide urique, est vraisemblablement le résultat de la réaction de la murexide (12) réalisée sur lame de verre à partir du culot de centrifugation. Positive avec l'acide urique, négative avec les sulfamides, cette réaction nécessite de faibles quantités de cristaux (0,5 à 1mg).

La solubilité relative des sulfamides dans l'acétone devrait aussi aider à différencier les dérivés sulfamidés de la plupart des cristaux usuels et notamment de ceux d'acide urique dihydraté. La réalité est plus nuancée car si les sulfamides eux-mêmes sont effectivement solubles dans l'acétone, les dérivés N-acétylés le sont beaucoup moins et quelquefois leur association à des débris cellulaires ou à des protéines auxquels ils pourraient être fixés, gêne sensiblement leur dissolution (12).

TABLEAU XXI
 CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES OBSERVEES
 AU CHU DE LIMOGES

Famille chimique	Molécule initiale	Spécialité	Molécules retrouvées dans les cristalluries	Aspect microscopique	Nombre de cas
Sulfamides	sulfaméthoxazole	Bactrim [®]	N-acétylsulfaméthoxazole	Très polymorphe (Losanges hexagones,..)	8
	sulfadiazine	Adiazine [®]	N-acétylsulfadiazine	Fines baguettes en "gerbe de blé"	1
Aminopénicillines	ampicilline	Totapen [®]	ampicilline trihydratée	Longues aiguilles	1
	amoxicilline	Clamoxyl [®] Augmentin [®]	(1)amoxicilline 3 H ₂ O (2)amoxicillinate de Na	"	10
				batonnets	1
Naftidrofuryl	oxalate de naftidrofuryl	Praxilène [®]	Oxalate de calcium monohydraté	"haltères" ou hexagones	2



Figure 20 - Cristaux losangiques de N-acétylsulfaméthoxazole.

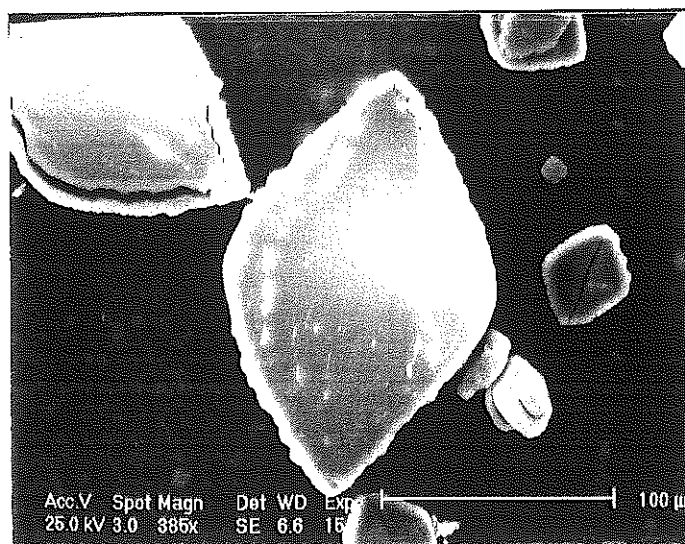


Figure 21 - Cristaux d'acide urique dihydraté.

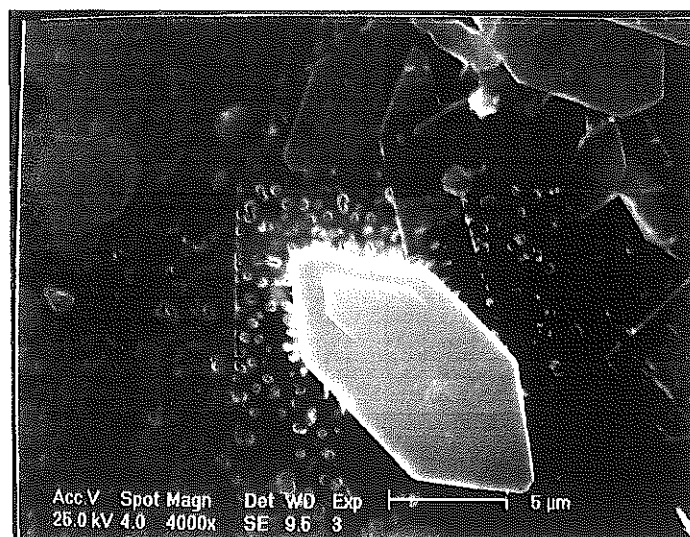


Figure 22 - Cristaux d'oxalate de calcium monohydraté.

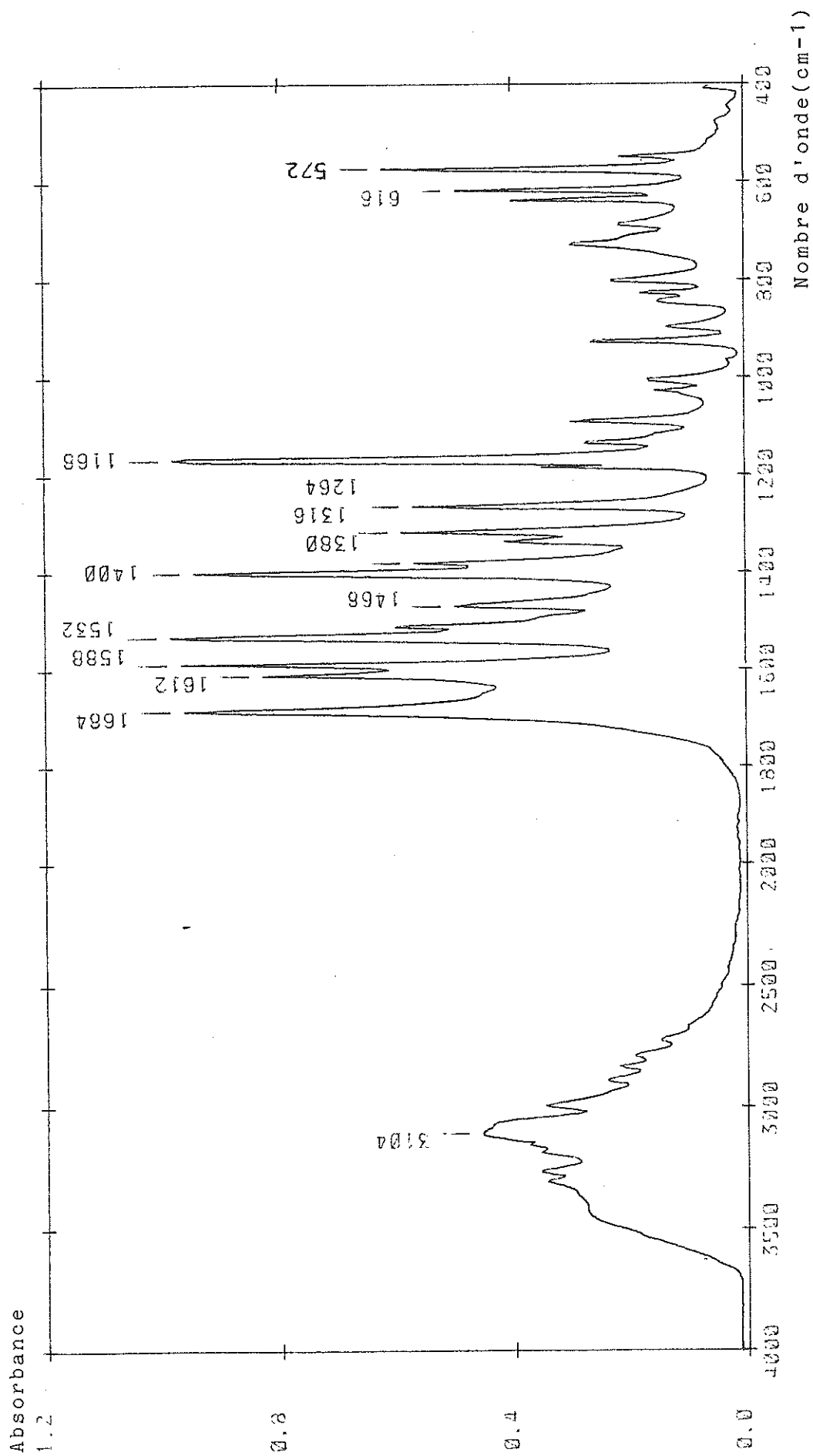


Figure 23 : Spectre IRTF du chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole

TABLEAU XXII

Principaux pics du N-acétylsulfaméthoxazole

N°	NOMBRE D'ONDE (cm ⁻¹)	INTENSITE RELATIVE	LARGEUR DE BANDE A MI-HAUTEUR (cm ⁻¹)
1	548	20,93	16
2	572	62,61	12
3	616	49,73	12
4	636	40,1	8
5	688	21,3	28
6	728	29,55	36
7	804	22,45	20
8	828	17,27	12
9	928	26,0	80
10	1092	29,68	12
11	1136	27,28	20
12	1168	99,54	16
13	1184	34,80	8
14	1264	57,38	16
15	1316	59,43	16
16	1336-	41,46	16
17	1380	57,26	24
18	1400	95,94	20
19	1468	50,13	28
20	1512	60,69	24
21	1532	100,0	20
22	1588	98,19	8
23	1612	83,89	20
24	1684	97,72	24
25	2832	21,58	272
26	2888	23,75	96
27	2992	34,58	120
28	3104	45,81	204
29	3264	35,45	108
30	3304	34,38	456

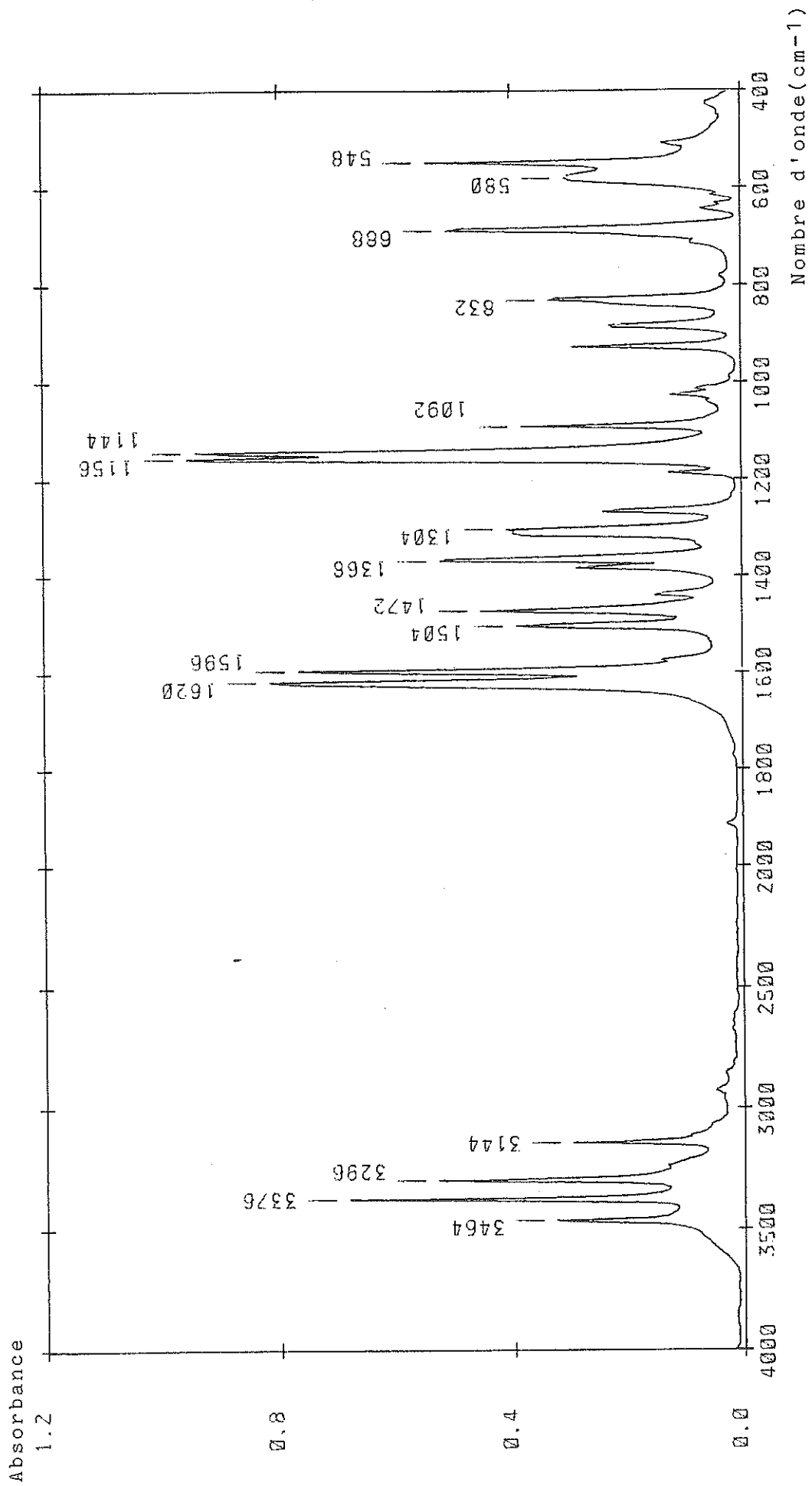


Figure 24 : Spectre IRTF du sulfaméthoxazole

T A B L E A U X X I I I
Principaux pics du sulfaméthoxazole

N°	NOMBRE D'ONDE (cm ⁻¹)	INTENSITE RELATIVE	LARGEUR DE BANDE A MI-HAUTEUR (cm ⁻¹)
1	508	13,48	24
2	548	56,63	12
3	580	31,25	32
4	644	6,45	12
5	688	52,97	16
6	832	34,24	20
7	884	23,24	12
8	928	30,11	8
9	1016	7,41	16
10	1028	12,8	12
11	1092	39,33	8
12	1144	98,57	8
13	1156	100,0	16
14	1188	12,44	8
15	1268	24,61	12
16	1304	42,12	24
17	1368	54,36	12
18	1384	29,44	12
19	1440	15,3	20
20	1472	46,95	16
21	1504	40,44	12
22	1596	80,16	16
23	1620	85,33	16
24	2928	4,31	56
25	3144	30,52	16
26	3296	55,21	24
27	3376	71,35	12
28	3464	33,60	20

TABLEAU XXIV
CRISTALLURIES DE SULFAMIDES

Cas N°	Sexe	Poids	Age	Pathologie	Traitement	Voie Adm.	Posologie au 1 ^{er} j	Dose d'entretien mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Délai entre le début de la cristallurie	pH urinaire
1	F		75	Infection urinaire	Bactrim [®]	VO	800 mg		1 j	
2	M	74	66	Orchi-épididymite	Bactrim [®]	VO	800 mg	11	5 j	5,3
3	M		56	Couverture antibiotique post opératoire	Bactrim F [®]	VO	1600 mg		8 j	5,4
4	F	54	70	Infection urinaire						5,3

5	F		82	Infection urinaire	Bactrim FR	VO	1600 mg		1 j	5,3
6	F		70	Infection urinaire	Bactrim					5,3
7	M	49	85	Infection urinaire	Eusaprim®	VO	1200 mg	24	2 j	5,3
8	F	3	2j	souffrance foetale					1 j	
9	M	53	36	Toxo-plasmose cérébrale (SIDA)	Adiazine®	VO	3000 mg	57	30 j	5

2 - LES AMINOPENICILLINES

Douze cas de cristallurites d'aminopénicillines ont été identifiées au laboratoire (tableau XXVIII).

Les aminopénicillines concernées sont l'ampicilline et l'amoxicilline.

L'ampicilline a été analysée une fois sous forme de base trihydratée (2). En microscopie optique, les cristaux d'ampicilline se présentent sous forme de fines baguettes incolores à bouts carrés, disposées en tout sens, de longueur pouvant atteindre 500 μm (figure 25).

Le spectre infrarouge de l'ampicilline base trihydratée (figure 26) présente deux bandes caractéristiques des composants du noyau de la pénicilline à 1772 cm^{-1} et 1608 cm^{-1} , attribuées aux vibrations de valence C=O respectivement du carbonyle du cycle bêta-lactame et du carbonyle du cycle thiazolidine ; par ailleurs la vibration de valence C=O (bande amide 1) du carbonyle de la chaîne latérale présente une absorption intense à 1688 cm^{-1} . Des bandes dont l'intérêt est moindre pour l'identification apparaissent à 1573, 1496 et 1332 cm^{-1} .

Les cristaux d'amoxicilline ont été identifiés comme étant constitués d'amoxicilline sous forme active non métabolisée, c'est à dire sous forme de base trihydratée ou dans un seul cas, sous forme de sel de sodium.

L'amoxicilline sous la forme de base trihydratée apparait sous forme de longues aiguilles, aux extrémités parfois bifides, souvent agglomérées en branches de genêts, faiblement polarisantes, de 250 à 500 μm de long (figure 27). La cristallurie est dépistée par l'aspect laiteux des urines.

Les cristaux d'amoxicilline de sodium photographiés par microscopie électronique à balayage se présentent sous forme de baguettes cylindriques épaisses, polarisant faiblement et d'environ 100 à 250 μm de long (figure 28).

L'analyse par spectrophotométrie infrarouge permet de différencier aisément ces deux types de cristalluries (35):

- celle d'amoxicillinate de sodium (figure 29) présente un pic d'intensité maximale à 1604 cm^{-1} et les bandes d'absorption caractéristiques à 3432 , 1764 , 1512 , 1396 et 1252 cm^{-1} .

- L'amoxicilline trihydratée a 2 pics principaux 1776 cm^{-1} (vibration de valence C=O du groupement carbonyle du cycle bêta-lactame) et 1584 cm^{-1} (vibration de valence C=O du carboxyle du cycle thiazolidine) et des bandes secondaires à 3464 , 3176 , 3040 , 2968 , 1688 (vibration de valence C=O de la bande amide 1 de la chaîne latérale), 1484 , 1396 , 1320 et 1252 cm^{-1} (figure 30).

L'étiologie de ces cristalluries reste obscure. La sursaturation des urines est obligatoire ; elle peut être la conséquence, entre autre, d'une faible diurèse, d'une posologie élevée ou du pH urinaire.

Néanmoins, l'ensemble des posologies utilisées chez nos patients correspond à des doses usuelles en thérapeutique anti-infectieuse. La rareté apparente des cristalluries d'aminopénicillines limite l'importance du rôle des doses administrées.

Le pH influence considérablement la quantité d'aminopénicillines excrétée sous forme intacte et le taux d'excrétion urinaire maximal du médicament. Plus le pH urinaire est acide et plus l'élimination de la forme intacte est importante et rapide. Le pH joue donc certainement un rôle primordial dans la saturation des urines. La faible diurèse et le pH urinaire acide ont favorisé la survenue de ces cristalluries.

D'un point de vue chimique, il n'est pas surprenant de trouver ces aminopénicillines sous forme de base trihydratée puisqu'une solution d'ampicilline dans de l'eau distillée précipite en fonction de la température de cristallisation, soit sous forme anhydre ($T \gg 60^{\circ}\text{C}$), soit sous forme trihydratée ($T \ll 50^{\circ}\text{C}$); d'autre part, à 30°C la solubilité dans l'eau distillée de la forme trihydratée est inférieure à celle de la forme anhydre ce qui favorise sa précipitation (2).

Pour les cristaux d'amoxicilline sous la forme de sel monosodique, aucune explication n'a été rapportée.

Dans la majorité de nos cas, la cristallurie survient entre 24h et 48h après le début du traitement. Dans toutes ces observations, la cristallurie a été transitoire, malgré des traitements poursuivis parfois pendant plusieurs jours aux mêmes doses (136).

Aucune de nos cristalluries n'a eu de conséquence pathologique. Toutefois, ces observations de cristallurie massive d'aminopénicillines permettent de rappeler les précautions d'emploi des médicaments à forte élimination urinaire dont la solubilité est faible aux valeurs de pH physiologique.

Pour le Clamoxyl[®] injectable, le fabricant recommande notamment :

- de ne pas injecter plus de 1g à la fois chez l'adulte par voie intramusculaire ou voie intraveineuse directe lente.

- en cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, d'apporter un volume de liquide suffisant pour assurer une diurèse convenable.

- en cas d'insuffisance rénale, d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine.

CAS CLINIQUES

1 - Une femme de 24 ans (1m63, 87 kilos) était hospitalisée pour révision utérine dans les suites d'une interruption volontaire de grossesse. Lors de son admission on notait :

- un fébricule à 38°C.
- une fonction rénale normale mais une diurèse inférieure à 1 litre.
- NFS :
 - . hématies 3.730.000/mm³
 - . hémoglobine 10,2g/100ml
 - . hématokrite 29,6 %
 - . Leucocytes 9.500/mm³
 - . La formule leucocytaire est normale.

Dans les suites de l'intervention la patiente recevait un traitement par Clamoxyl[®] injectable à raison de 1g IVD toutes les 8 heures. Dans les deux heures suivant la 3^{ème} injection, la patiente se plaignait de vives douleurs lombaires. L'urine émise (pH=5,9) présentait un aspect blanchâtre. - L'examen cytobactériologique urinaire révélait la présence de très nombreux cristaux en aiguilles plus ou moins agglomérés. L'analyse par spectrophotométrie infrarouge de ces cristaux montrait qu'ils étaient exclusivement constitués d'amoxicilline trihydratée. Le traitement antibiotique était poursuivi à une posologie moindre (0,5g per os toutes les 6 heures). La surveillance de la cytologie urinaire ne décelait plus de cristaux. Pendant cette période, la patiente avait reçu les médicaments suivants : Methergin[®], Daflon 500[®], Tardyféron B9[®] et Dafalgan[®].

2 - Elise N....., âgée de 5 ans, pesant 17 kilos et sans antécédent lithiasique était hospitalisée pour traitement chirurgical d'un reflux vésico-urétéral dans le Service de Chirurgie infantile. La veille de l'intervention, l'enfant recevait per os trois fois 250 mg d'amoxicilline et le lendemain, trois heures avant l'intervention 250 mg d'amoxicilline par voie intraveineuse. La prémédication comportait Théralène[®] (15 gouttes per os), atropine (0,25 mg intra-musculaire); L'induction de l'anesthésie générale était réalisée par Diprivan[®] (26 mg), Rapifen[®] (145 µg), Tracrium[®] (5mg) et l'anesthésie était ensuite entretenue avec les mêmes produits. L'enfant était perfusée avec un soluté glucosé à 5 % contenant NaCl (2g/L), KCL (1,5g/L), gluconate de calcium (1g/L) à un débit de 85 ml/heure. Dès le début de l'intervention chirurgicale, l'opérateur remarquait que les urines s'écoulant des orifices urétéraux par les sondes renfermaient des particules blanchâtres constituant là où l'urine s'était écoulée sur le champ opératoire de véritables petits amas de "poudre blanche". Le drainage laissé dans l'un des deux uretères et dans la vessie ramenait dès le stade post-opératoire des urines claires et sans dépôt. Sur le plan biologique, la diurèse, la cytologie urinaire et la fonction rénale étaient normales; le pH urinaire mesuré dans l'heure suivant l'intervention était de 6,5. La cristallurie, isolée par ligature des deux extrémités de la sonde urétérale nous était adressée pour analyse infrarouge; elle était constituée d'amoxicillinate de sodium pur.

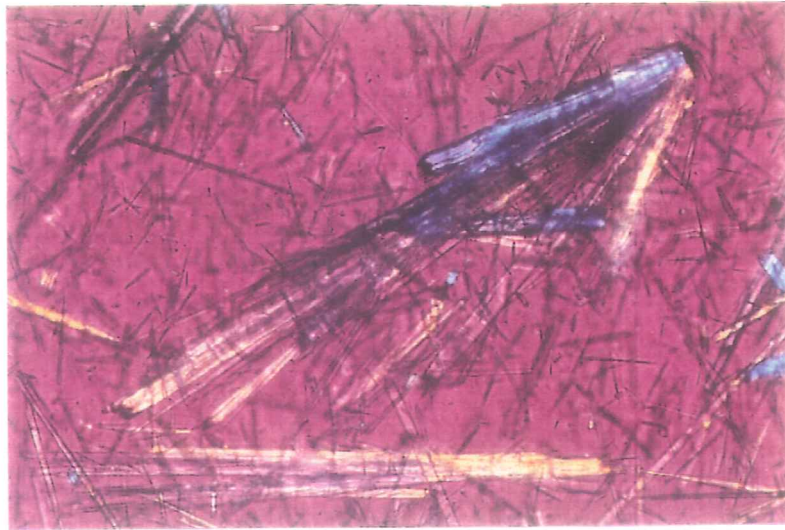


Figure 25

Cristaux en aiguilles et en baguettes
d'ampicilline trihydratée.

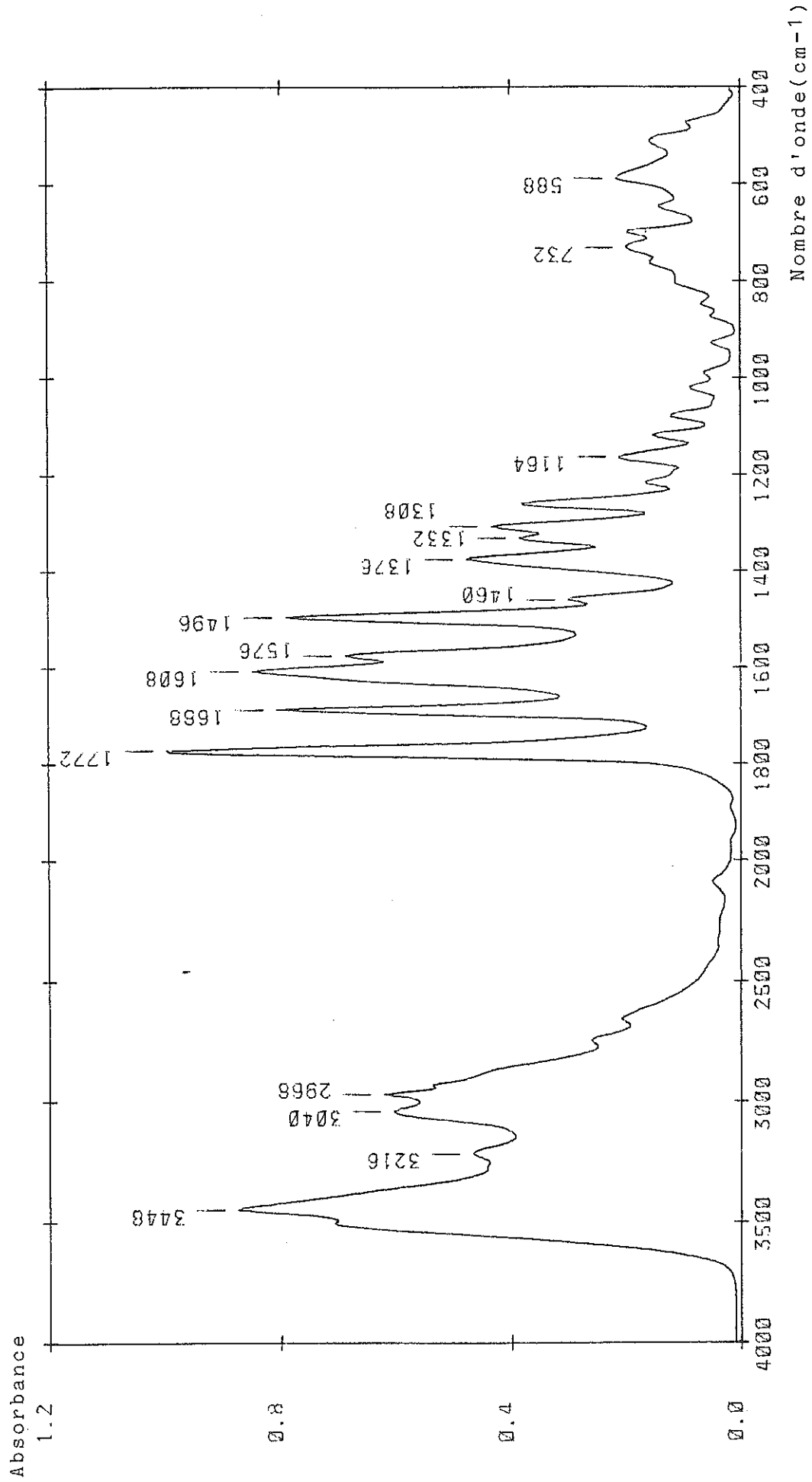


Figure 26 : Spectre IRTF de l'ampicilline trihydratée

TABLEAU XXV

Principaux pics de l'ampicilline trihydratée

N°	NOMBRE D'ONDE (cm ⁻¹)	INTENSITE RELATIVE	LARGEUR DE BANDE A MI-HAUTEUR (cm ⁻¹)
1	512	14,93	72
2	588	20,79	64
3	648	13,32	40
4	700	18,96	36
5	732	19,1	160
6	928	4,17	16
7	1020	7,83	36
8	1080	11,32	28
9	1120	14,38	28
10	1164	20,34	36
11	1216	15,69	36
12	1260	37,47	36
13	1308	42,96	32
14	1332	37,92	32
15	1376	47,21	48
16	1460	29,34	36
17	1496	79,6	32
18	1576	68,57	48
19	1608	84,87	64
20	1688	80,69	32
21	1772	100,0	28
22	2088	4,12	84
23	2968	62,0	296
24	3040	60,19	176
25	3216	46,30	252
26	3448	87,56	228

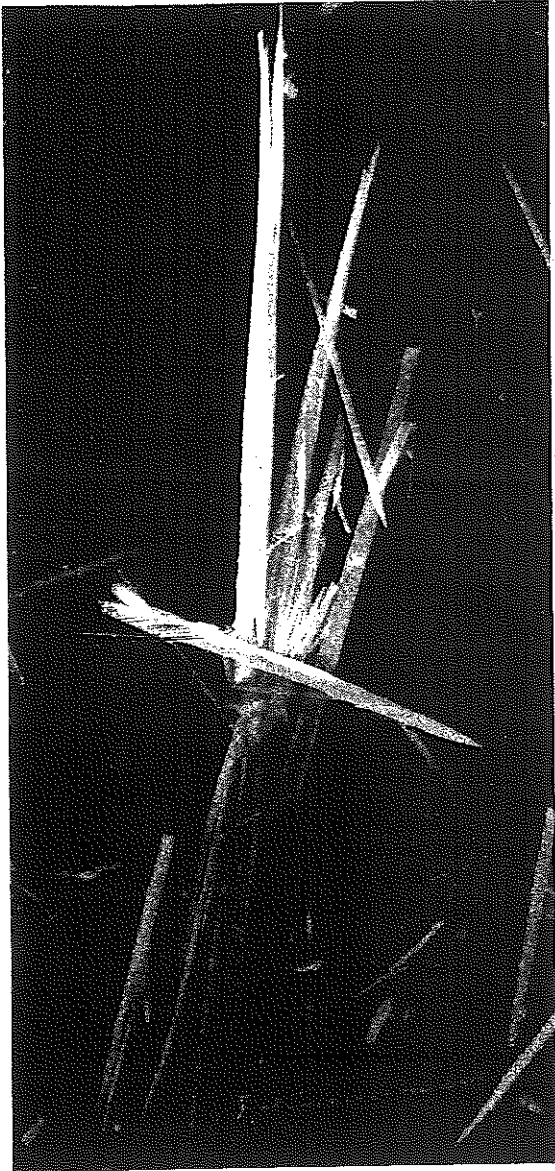


Figure 27
Cristaux d'amoxicilline trihydratée.

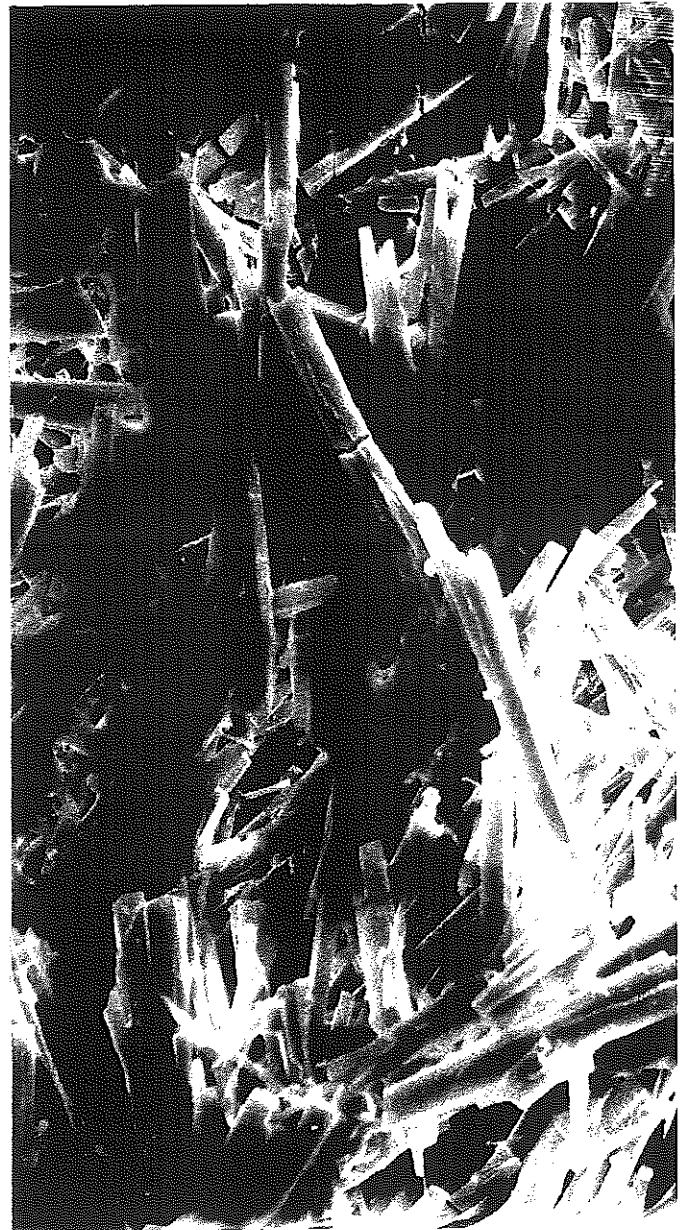


Figure 28
Cristaux d'amoxicillinate de sodium.

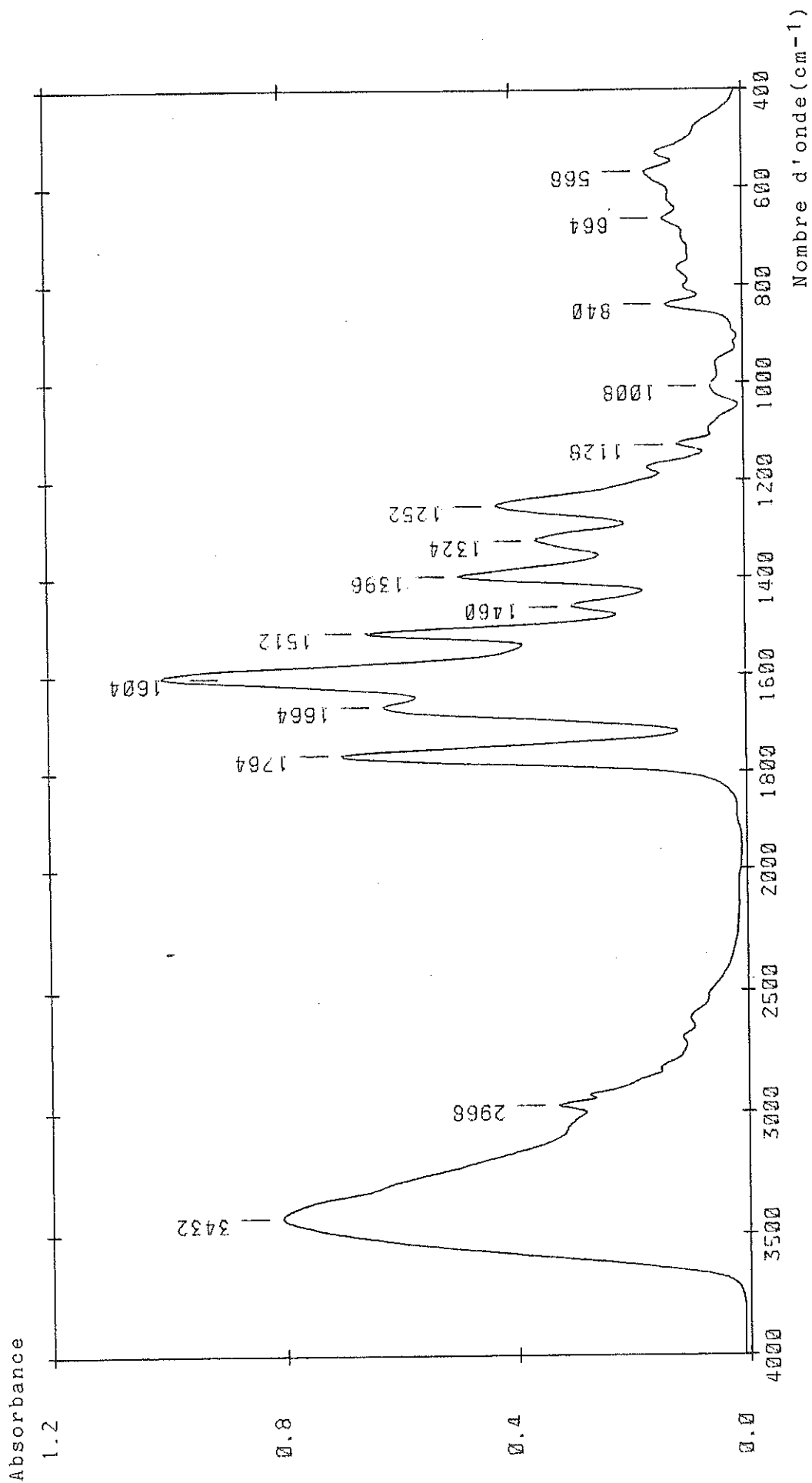


Figure 29 : Spectre IRTF de l'amoxicillinate de sodium

TABLEAU XXVI

Principaux pics de l'amoxicillinate de sodium

N°	NOMBRE D'ONDE (cm ⁻¹)	INTENSITE RELATIVE	LARGEUR DE BANDE A MI-HAUTEUR (cm ⁻¹)
1	568	15,81	112
2	664	12,70	72
3	840	12,29	32
4	1008	4,76	84
5	1128	10,53	32
6	1252	41,95	68
7	1324	35,19	68
8	1396	48,63	48
9	1460	29,30	52
10	1512	64,73	40
11	1604	100,0	72
12	1664	61,73	64
13	1764	69,10	48
14	2968	32,10	232
15	3432	79,81	400

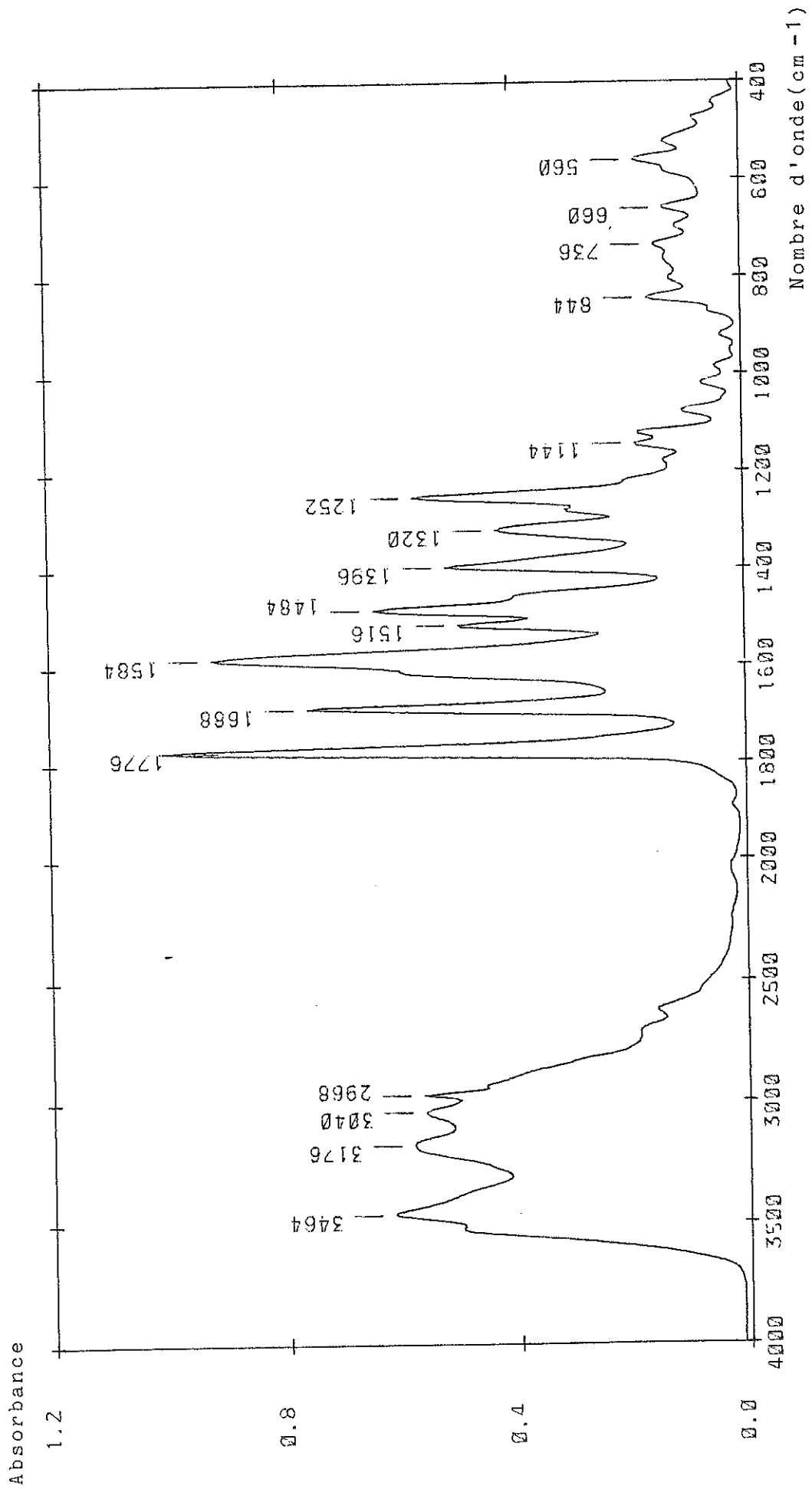


Figure 30 : Spectre IRTF de l'amoxicilline trihydratée

TABLEAU XXVII

Principaux pics de l'amoxicilline trihydratée

N°	NOMBRE D'ONDE (cm ⁻¹)	INTENSITE RELATIVE	LARGEUR DE BANDE A MI-HAUTEUR (cm ⁻¹)
1	524	12,21	48
2	560	17,38	60
3	660	12,38	40
4	736	14,6	108
5	844	15,38	24
6	920	2,83	20
7	1020	6,17	28
8	1076	9,52	24
9	1144	17,68	56
10	1252	56,33	36
11	1320	42,5	44
12	1396	50,91	40
13	1484	63,46	56
14	1516	48,76	40
15	1584	91,28	60
16	1688	74,99	28
17	1776	100,0	24
18	2968	55,75	288
19	3040	55,45	296
20	3176	57,48	296
21	3464	60,90	216

TABLEAU XXVIII
CRISTALLURIES D'AMINOPENICILLINES

Cas N°	Sexe	Poids	Age	Pathologie	Traitement	Voie Adm.	Posologie au 1er j	Dose d'entretien mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Délai entre début de la cristallurie	pH urinaire	Diurèse
1	F	60	72	Cancer cutané surinfecté	ampicilline	IVD	6 g	100	2 j	?	
2	F	58	23	Pyélo-Néphrite aiguë	amoxicilline	IVD	4 g	69	2 j	?	
3	M	32	10	Purpura fulminans	amoxicilline	IVD	8,5 g	187	2 j	5,7	
4	F	53	40	Pneumopathie microbienne	amoxicilline	VO	1,5 g	19	2 j	5,9	
5	F	94	62	Méningite	amoxicilline	IVD	12 g	128	11 j	5,3	1000ml
6	M	75	31	Méningite	amoxicilline	IVD	8 g	107	1 j	6,4	600ml

7	F	87	24	Révision utérine	amoxicilline	IVD	3	9	34	1 j	5,9	<1000ml
8	F	45	39	Hyper- thermie	amoxicilline	IVD	4	9	89	1 j	6,1	
9	F	55	85	Méningite	amoxicilline	IVD	12	9	218	1 j	5,8	1300ml
10	F	49	48	Neurinome	amoxicilline	IVD	6	9	122	2 j	5,8	1600ml
11	F	54	23	Méningite	amoxicilline	IVD	10	9	185	1 j	5,8	1400ml
12	F	17	5	Couverture antibio- tique (chirurgie urologique)	amoxicilline	VO IVD	750	mg 250		1 j	6,5	

3 - L'OXALATE DE NAFTIDROFURYL

Nous avons observé 2 cas de patients présentant une insuffisance rénale aigue liée à une obstruction des tubules rénaux par précipitation massive de microcristaux de whewellite. L'enquête étiologique avait fait suspecter une origine médicamenteuse.

CAS CLINIQUES

Deux hommes, âgés respectivement de 62 ans (patient 1) et de 64 ans (patient 2), artéritiques et diabétiques, étaient hospitalisés dans le Service de Néphrologie pour traitement d'une insuffisance rénale aigue. Le patient 1 présentait une IRA à diurèse conservée; la créatinine plasmatique était de 1141 $\mu\text{mol/L}$ alors qu'elle était à 148 $\mu\text{mol/L}$ un mois plus tôt. Le patient 2 présentait une IRA anurique objectivée par une créatininémie à 1389 $\mu\text{mol/L}$. L'examen clinique et les examens complémentaires habituels n'orientaient vers aucune étiologie précise. On décidait alors de faire des biopsies rénales.

Chez le patient 1, la biopsie rénale révélait une précipitation intratubulaire massive de microcristaux associée à une néphropathie tubulo-interstitielle chronique et à une sclérose diffuse de l'interstitium (figure 31). L'état de ce patient nécessitait le recours à l'expuration extra-rénale pendant 3 semaines. L'évolution s'était faite ensuite vers une récupération partielle de la fonction rénale (créatinine plasmatique stabilisée à 450 $\mu\text{mol/L}$). Lors de la reprise de la diurèse, l'examen microscopique du sédiment urinaire mettait en évidence de très nombreux cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) d'une taille de 10 à 15 μm .

Chez le patient 2, l'examen microscopique de la biopsie montrait une nécrose tubulaire aigue avec obstruction de la lumière de nombreux tubes par des cristaux. Il existait un début de sclérose interstitielle. Deux séances de dialyse étaient nécessaires et l'évolution se faisait vers une bonne récupération de la fonction rénale en deux semaines (créatinine plasmatique à 160 $\mu\text{mol/L}$). un examen du sédiment urinaire en phase de récupération de la diurèse montrait la présence de cristaux de whewellite de 5 à 15 μm (figure 32).

Dans les deux cas, les cristaux observés sur les coupes histologiques des biopsies rénales ont été identifiés par microscopie infrarouge à transformée de Fourier.

La cristallisation d'oxalate de calcium monohydraté étant surtout dépendante des concentrations urinaires en oxalate (134,137), nous avons recherché chez ces patients les sources potentielles d'oxalate. Les apports nutritionnels étaient inférieurs à la normale, donc insuffisants pour induire une hyperoxalurie ; par contre, nous avons noté chez les 2 patients, pendant les jours précédant immédiatement la survenue de l'insuffisance rénale aigue, la prise d'oxalate de naftidrofuryl (Praxilène[®]) per os à raison de 2x200mg/jour pendant 20 jours et en perfusion intraveineuse - 1x1200 mg dans 500 ml de soluté glucosé à 5 % les 20 jours précédant l'IRA pour le patient 1 - 2x400 mg/jour pendant 10 jours dans 250 ml de soluté glucosé à 5 % pour le patient 2.

Sachant que le naftidrofuryl est commercialisé sous la forme d'un sel de l'acide oxalique, que les quantités d'oxalate apportés par ces traitements sont particulièrement importantes (76mg pour 400mg du médicament), que l'absorption intestinale de l'oxalate étant faible, la prise orale d'un médicament en contenant semble secondaire, l'oxalate de naftidrofuryl administré par voie intraveineuse est incriminé comme générateur de cristaux d'oxalate de calcium.

Par ailleurs, une étude en cours sur une population âgée (moyenne d'âge $81,6 \pm 8,5$ ans) rassemblant 246 sujets hospitalisés dans le Service de Gériatrie du CHU de LIMOGES, a montré une fréquence anormalement élevée de cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (27,1 %) (135). La recherche d'une éventuelle cause médicamenteuse a montré que 44 patients du groupe prenaient de l'oxalate de naftidrofuryl (Praxilène[®]) à raison de 477 ± 122 mg/jour par voie orale. La cristallurie était positive pour 21 de ces 44 patients (groupe 1) soit 47,7%, alors qu'elle n'était positive que pour 64 des 202 autres patients (groupe 2), soit 31,7 %. La présence d'oxalate de calcium monohydraté, constituant majoritaire ou non, était notée dans 36,4 % des urines du groupe 1 et dans 3,5 % des urines du groupe 2 ($p < 10^{-2}$).

Ce travail met en évidence que les patients traités par oxalate de naftidrofuryl sont 10,5 fois plus exposés au risque de cristallurie d'oxalate de calcium monohydraté.

Aucun cas de néphrotoxicité induite par l'oxalate de naftidrofuryl n'avait été rapporté jusqu'alors. Cependant, le risque de complications rénales généré par le médicament doit être retenu et les précautions d'emploi doivent être définies.



Figure 31 - Sclérose diffuse de l'interstitium par précipitation intratubulaire de microcristaux de whewellite.

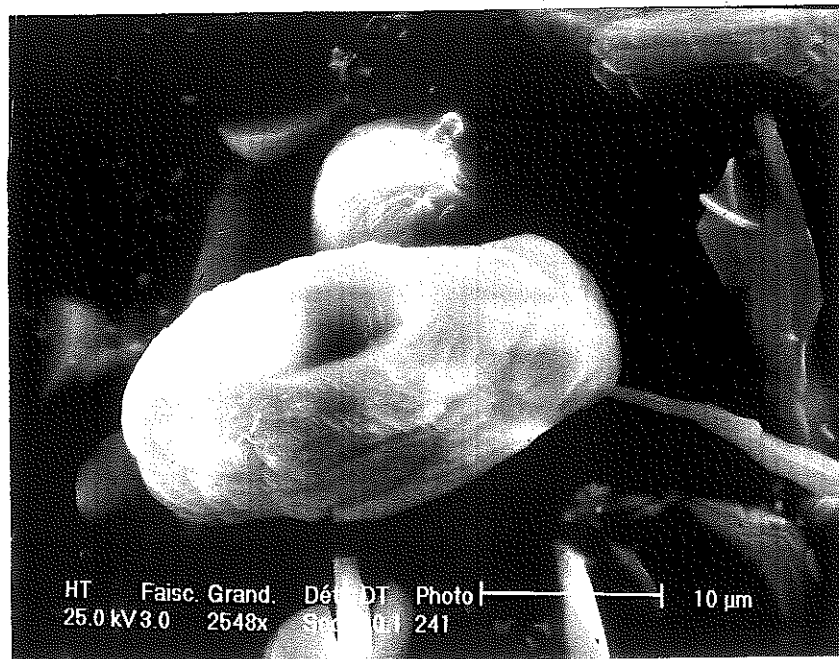


Figure 32 - Cristaux de whewellite en microscopie électronique à balayage.

TABLEAU XXIX
CRISTALLURIES INDUITES PAR L'OXALATE DE NAFTIDROFURYL

Cas N°	Sexe	Age	Pathologie	Traitement	Voie d'administration	Posologie	Durée du traitement	Délai entre début du ttt et la cristallurie
1	M	62	artérite	oxalate de naftidrofuryl	VO IV	2x 200mg 2x1200mg	20 jours 20 jours	20 jours
2	M	64	artérite	oxalate de naftidrofuryl	VO IV	2x 200mg 2x 400mg	20 jours 10 jours	20 jours

II - FREQUENCE DES CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES AU CHU DE LIMOGES - ETUDE SYSTEMATIQUE SUR 3 ANS

Entre Janvier 1989 et Décembre 1991, une étude a été menée avec l'aide du laboratoire de Bactériologie du CHU de LIMOGES (Professeur DENIS), pour déterminer la fréquence et la nature des cristalluries dans une population sans problème uronéphrologique particulier. Durant cette période 84719 échantillons d'urines ont été transmis au laboratoire de Bactériologie pour examen cyto-bactériologique. Cet examen comporte une recherche systématique de microcristaux urinaires qui sont identifiés en routine d'après leur morphologie.

A - PROTOCOLE D'ETUDE

En cas de présence de microcristaux d'aspect inhabituel, les urines, toujours conservées à température ambiante, sont transmises immédiatement à notre laboratoire à la Faculté de Pharmacie pour une étude approfondie selon le protocole précédemment décrit.

La reconnaissance des cristaux est effectuée par microscopie optique à polarisation et éventuellement par microscopie électronique à balayage.

L'adjonction de la polarisation est impérative car certaines espèces cristallines se ressemblent morphologiquement et ne peuvent être différenciées que par leur comportement en lumière polarisée.

L'identification des cristaux inhabituels a été réalisée par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier.

B - RESULTATS

Sur les 84719 échantillons d'urines (35834 hommes, 48835 femmes) étudiés ont été observées 7188 cristalluries positives (3104 hommes, 4084 femmes), soit une fréquence de 8,5 %. La nature et la fréquence des constituants sont regroupés dans le tableau XXX.

Dans 99 % des cas, les cristalluries étaient pures. Un pour cent des cristalluries étaient mixtes, composées d'une d'espèce minéralogique dominante associée à un ou plusieurs autres composés.

Dix espèces minéralogiques ont été identifiées en dehors des médicaments .

L'oxalate de calcium dihydraté ou weddellite est le principal constituant des cristalluries avec 44,7 %. Viennent ensuite les phosphates de calcium avec 14,7 %, le phosphate ammoniacomagnésien hexahydraté (PAM) ou struvite avec 14,4 %, l'urate acide de sodium avec 13,9 %. Les autres constituants sont moins fréquents : l'acide urique est caractérisé dans 7 % des cristalluries, l'urate acide d'ammonium dans 2,6 %, l'oxalate de calcium monohydraté ou whewellite dans 1,8 %, les urates amorphes dans 0,5 %, la brushite ou hydrogénophosphate de Calcium hydraté dans 0,2 % et la cystine dans moins de 0,1%.

1 - CRITERES D'IDENTIFICATION (138)

- Deux types cristallins d'oxalate de calcium sont différenciés : la whewellite qui cristallise dans le système monoclinique, la weddellite qui cristallise dans le système quadratique.

La whewellite se présente sous la forme de cristaux ovoïdes à centre déprimé, polarisants, avec un centre légèrement plus foncé (aspect "ponctué") ou sous la forme de cristaux dits en "sabliers" ou en "haltères" (figures 33-35).

La morphologie habituelle de la weddellite est celle de 2 pyramides aplaties accolées par leur base (aspect d'enveloppe carrée) (figures 36,37).

Un autre faciès de la weddellite est souvent associé à des formes hexagonales (figure 38) : le cristal dodécaédrique de weddellite comporte un rectangle médian polarisant encadré par 2 triangles foncés. La weddellite peut présenter un autre aspect plus rare, en cristaux rectangulaires aux extrémités presque arrondies, mais aussi losangiques (figure 39).

La weddellite cristallise en cristaux relativement petits dont la taille est habituellement comprise en 5 et 12 μm . Mais des cristaux beaucoup plus gros peuvent être observés.

- Les phosphates de calcium cristallisent sous plusieurs formes. Ainsi la brushite s'individualise nettement du groupe des phosphates de calcium cristallisés dans le système hexagonal, ces derniers pouvant se décomposer en apatites plus ou moins carbonatées, en phosphate tricalcique et en phosphate octocalcique pentahydraté.

La brushite se présente sous la forme de cristaux en baguettes, parfois en aiguilles épaisses plus ou moins asymétriques, fréquemment agrégées radialement à partir d'un point central (aspect en oursin ou en gerbe)(figures 42,43). La polarisation est plus ou moins intense, généralement faible. La taille des cristaux est souvent importante (supérieure à 25 μm).

Les autres phosphates de calcium précipitent en minuscules cristaux prismatiques de 1 à 3 μm , polarisants. L'aspect au microscope optique est presque celui de granulations (figure 40), alors qu'au microscope électronique à balayage, sous fort grossissement, l'aspect est celui de fructifications de chataignier, en petites sphères hérissées de piquants résultant de l'agrégation radiale de minuscules aiguilles qui constituent une forme microcristalline fréquente des phosphates calciques.

- La struvite se présente sous la forme de cristaux divers, en baguettes épaisses à extrémités asymétriques pointues, en trapèzes, rectangulaires, ou polygonaux à 6, 7 ou 8 côtés et extrémités asymétriques presque toujours de grande taille (supérieure à 20 μm), à polarisation très intense (figures 44,45). Plus rarement, on observe des cristaux en feuilles de fougère, peu épais, aux bords très découpés, disposés en croix.

- L'urate acide de sodium cristallise en fines baguettes aux extrémités arrondies, polarisantes, fréquemment regroupées en agrégats.

- L'acide urique cristallise sous 3 formes différentes, une forme amorphe et deux formes cristallines : l'une est l'acide urique dihydraté cristallisé dans le système orthorhombique, l'autre est l'acide urique anhydre, cristallisé dans le système monoclinique. Dans notre étude nous avons identifié la forme dihydratée. L'acide urique dihydraté précipite en cristaux à polarisation intense, losangiques, en navettes, en baguettes épaisses ou tabulaires. Ces cristaux sont habituellement de grande taille à (supérieure à 30 μm) et fréquemment agrégés (figures 46,47).

- L'urate acide d'ammonium se présente sous la forme de cristaux sphériques avec, parfois, des excroissances latérales irrégulières (figure 50). Plus souvent, ces cristaux sont en forme de batonnets polarisants aux extrémités arrondies (figure 51).

- Les urates amorphes complexes précipitent sous la forme de granulations plus ou moins fines, légèrement polarisantes (figure 52). Parfois, ils cristallisent en sphères assez grosses (20 à 30 μm), à polarisation hétérogène donnant l'aspect de petits grains agglomérés .

- Les cristaux de cystine apparaissent sous une forme hexagonale lamellaire ou tabulaire, peu polarisants (figures 53-56). Les hexagones peuvent être brisés, incomplets (cristaux fragiles) ou présenter à leur surface le liseré inachevé de cristaux en évolution. Les cristaux les plus caractéristiques sont minces, en hexagones réguliers à angles et côtés égaux.

2 - LES CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES

Les médicaments prennent une part dans les cristalluries puisque 0,2 % de celles-ci en contiennent (136). Dans la moitié des cas, il s'agit d'un dérivé N-acétylé de sulfamide, le chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole observé 8 fois ; mais d'autres produits ont pu être identifiés comme l'amoxicilline sous forme de base trihydratée (6 cas) ou de sel de sodium (1 cas)

T A B L E A U X X X

Nature et fréquence des cristallurries (sur 84719 urines).

CONSTITUANTS	NOMBRE DE CRISTALLURRIES	FREQUENCE (%)
Oxalate de calcium monohydraté	126	1,8
Oxalate de calcium dihydraté	3210	44,7
Phosphates de calcium	1055	14,7
P A M	1038	14,4
Acide urique dihydraté	505	7,0
Urate acide de sodium	1001	13,9
Urate acide d'ammonium	186	2,6
Urates amorphes	36	0,5
Brushite	13	0,2
Cystine	3	0
Chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole	8	0,1
Amoxicilline base trihydraté	7	0,1

3 - CORRELATIONS CRISTAUX-SEXES

Dans notre étude, la fréquence des cristalluries chez l'homme et chez la femme n'est pas significativement différente :

- chez l'homme : 3104 cristalluries positives sur 35834 urines soit une fréquence de 8,7 %.

- chez la femme : 4084 cristalluries positives sur 48835 urines soit une fréquence de 8,4 %.

La distribution des diverses espèces cristallines au sein de chaque sexe fait apparaître une répartition légèrement différente chez l'homme et chez la femme (Tableau XXXI), mais les différences ne sont pas statistiquement significatives ($p < 0,95$). Il semble néanmoins que l'on retrouve une légère prépondérance des cristalluries de struvite et d'urate acide d'ammonium chez la femme, et d'acide urique chez l'homme ce qui serait en accord avec la plus grande fréquence de lithiases infectieuses chez la femme et de lithiase urique chez l'homme (139).

T A B L E A U X X X I
Fréquence des cristaux en fonction du sexe
 sur 7188 cristalluriers (3104 hommes ; 4084 femmes).

Constituants	Fréquence des cristaux			
	Chez l'homme		Chez la femme	
	nombre	fréquence (%)	nombre	fréquence (%)
Whewellite	71	2,3	55	1,3
Weddellite	1402	45,2	1808	44,3
Phosphates de calcium	408	13,1	647	15,8
Struvite	390	12,6	648	15,9
Acides uriques	257	8,3	248	6,1
Urate acide de sodium	491	15,8	510	12,5
Urate acide d'ammonium	63	2,0	123	3,0
Urates amorphes	15	0,5	21	0,5
Brushite	3	0,1	10	0,25
Cystine	0	0	3	0,1
N-acétylsulfaméthoxazole (chlorhydrate)	3	0,1	5	0,12
Amoxicilline trihydratée	1	0,03	6	0,15



Figure 33 - Cristaux de whewellite, ovales et en "sablée".

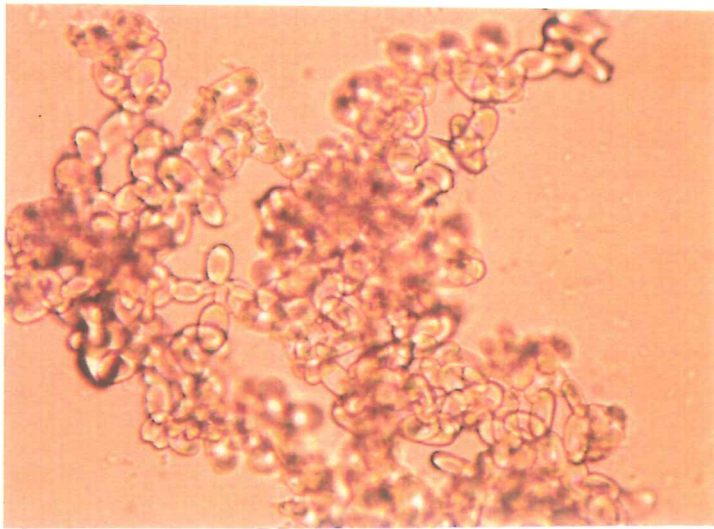


Figure 34 - Cristaux ovales de whewellite à dépression centrale plus foncée.

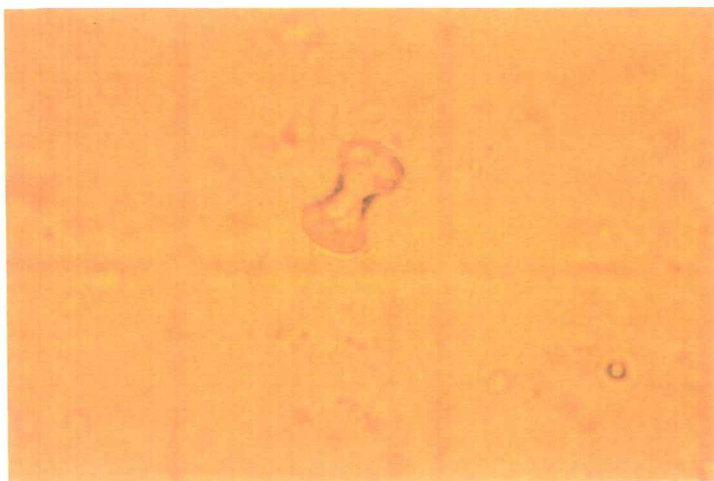
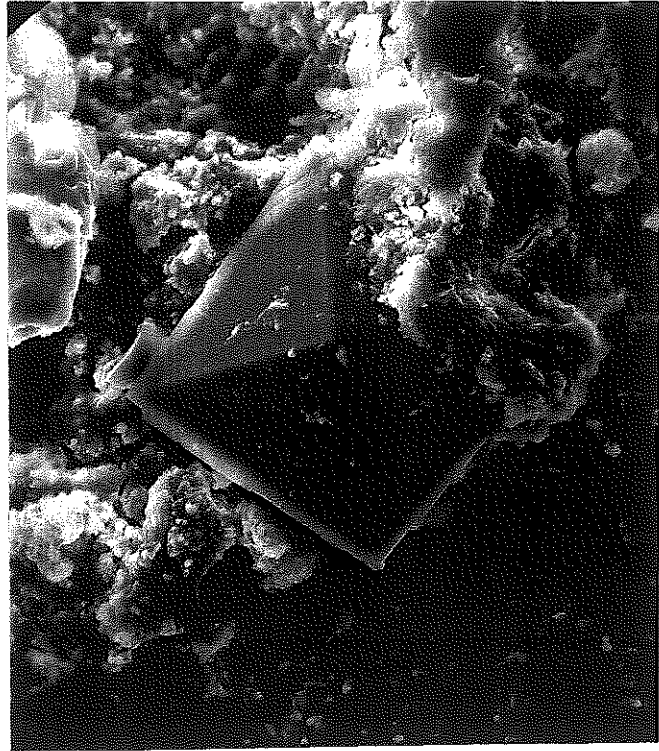


Figure 35 - Cristal de whewellite en "sablée".



Figures 36 et 37 - Cristaux bipyramidaux caractéristiques de weddellite.

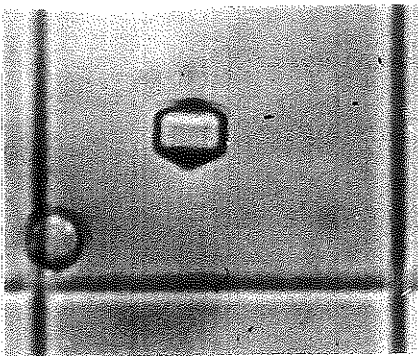


Figure 38 - Cristal dodécaédrique de weddellite.

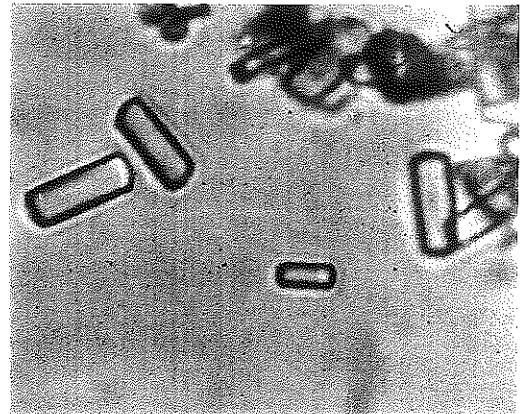


Figure 39 - Cristaux rectangulaires de weddellite.

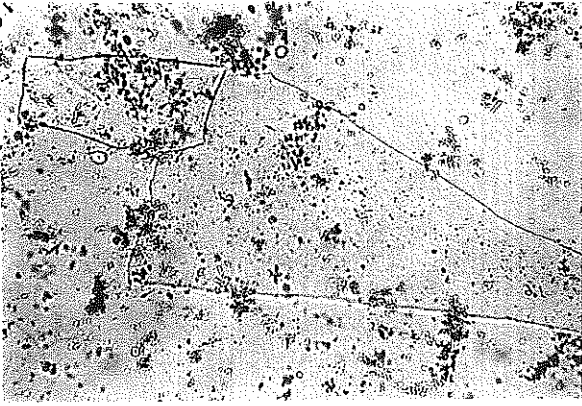


Fig. 40 Granulations de phosphates amorphes de calcium carbonatés.

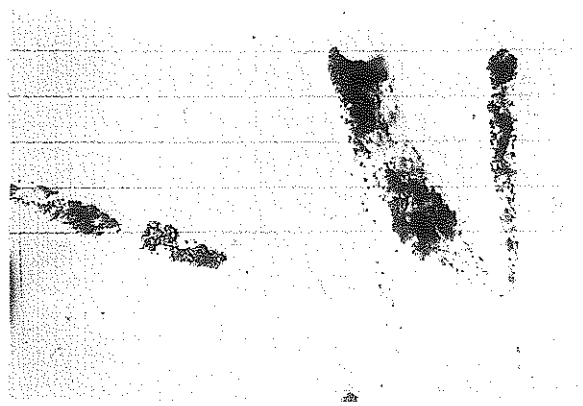


Fig. 41 Cylindres de phosphates amorphes de calcium carbonatés.

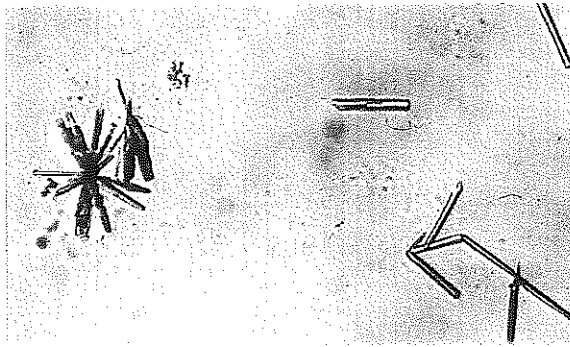


Fig. 42 Cristaux de brushite en baguettes faiblement polarisantes.

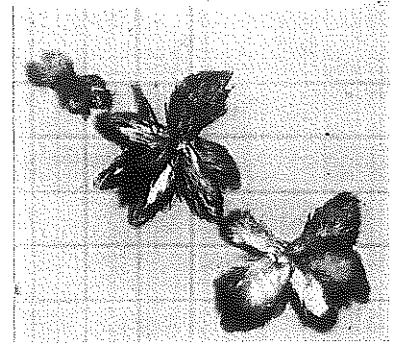


Fig. 43 Cristaux polarisants de brushite agrégés en gerbe.

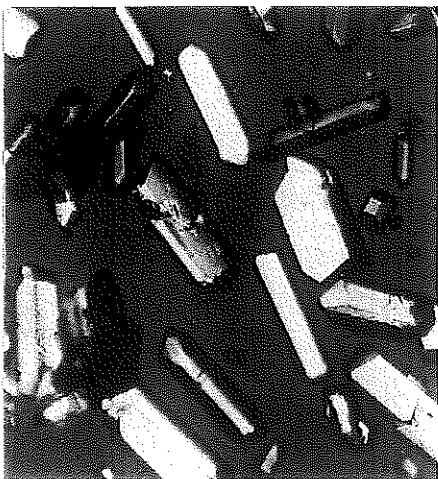


Fig. 44 Cristaux polarisants de struvite.

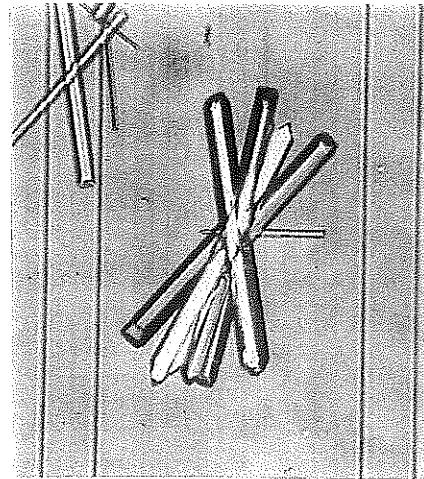


Fig. 45 Agrégat de cristaux polarisants de struvite.

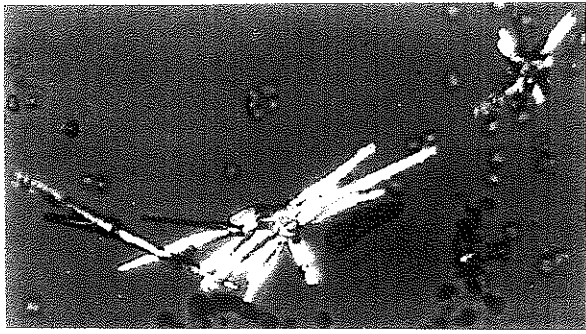


Fig. 46 Cristaux d'acide urique dihydraté en lumière polarisée.

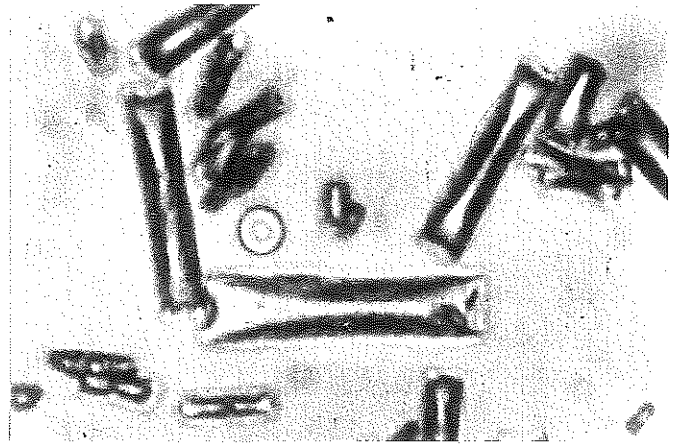


Fig.47 Cristaux d'acide urique dihydraté en batonnets.

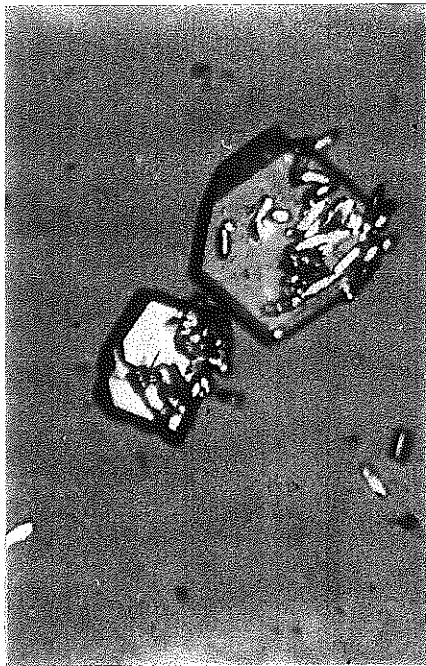


Fig. 48 Cristaux hexagonaux polarisants d'acide urique anhydre.

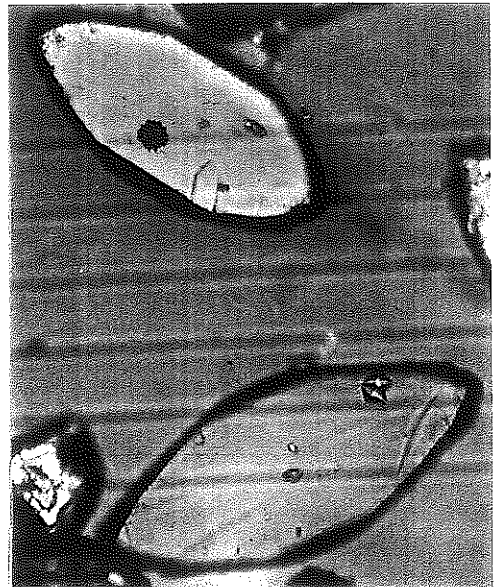


Fig.49 Cristaux polygonaux polarisants d'acide urique anhydre.

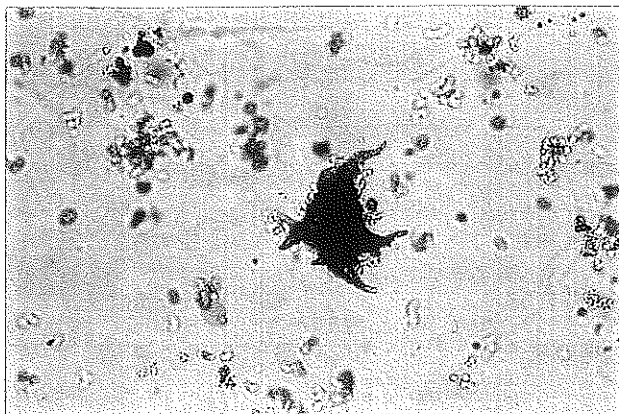


Fig.50 Cristaux d'urate acide d'ammonium.

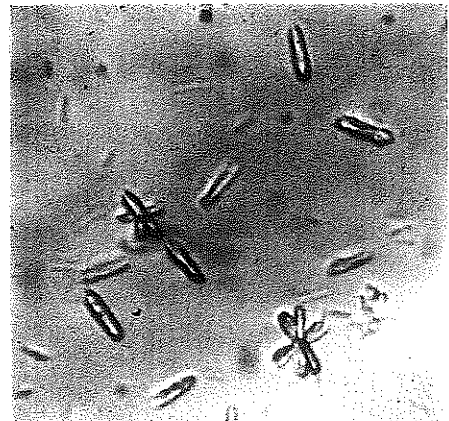


Fig. 51 Cristaux polarisants d'urate acide d'ammonium en forme de batonnets.

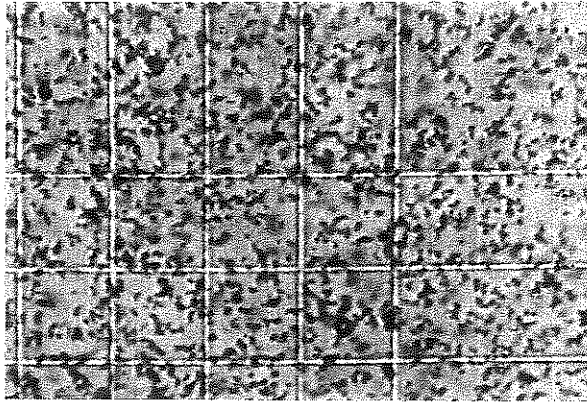


Fig.52 - Granulations d'urates amorphes complexes.

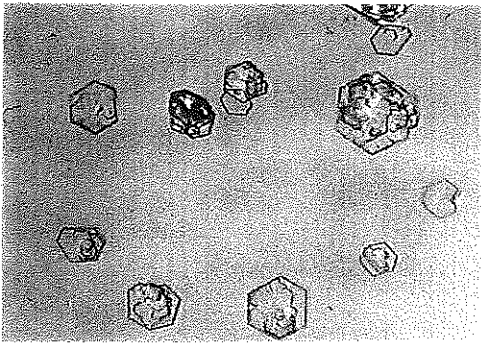


Fig.53 - Cristaux hexagonaux lamellaires et agrégats de cystine.

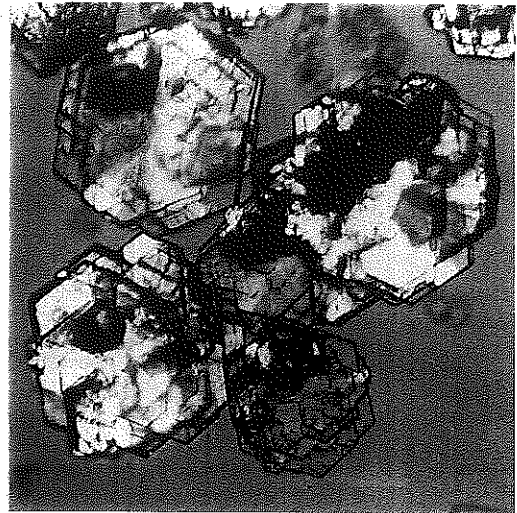


Fig.54 - Volumineux agrégats de cystine agglomérés et polarisants.

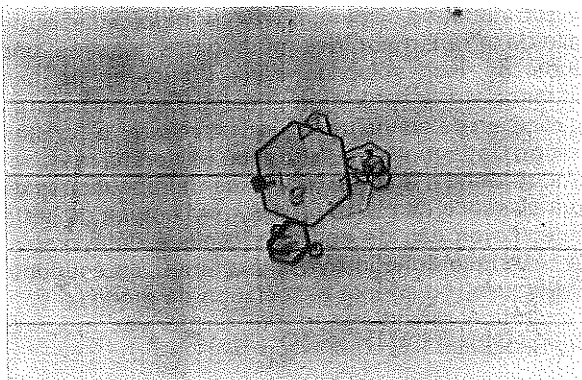


Fig.55 - Cristaux hexagonaux de cystine (Gx300) (12).

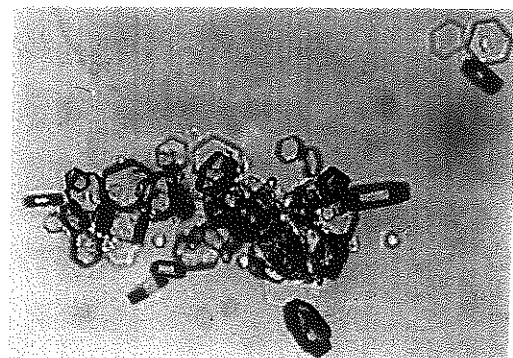


Fig.56 - Cristaux de cystine: les cristaux vus de profil ressemblent à des batonnets comportant deux extrémités sombres et une partie médiane claire.

III - DISCUSSION

Il est probable qu'un certain nombre de cristalluries d'origine médicamenteuse passent inaperçues faute d'avoir été analysées par une méthode appropriée. Notre expérience nous a convaincu de l'existence de nombreux risques d'erreur dans l'identification des cristaux par une simple observation en microscopie optique, seule pratiquée en analyse de routine. En effet, le polymorphisme des diverses espèces minéralogiques des cristalluries peut être la source de résultats erronés si l'on se contente d'une reconnaissance microscopique sommaire des cristaux.

Ainsi, le N-acétylsulfaméthoxazole peut être aisément confondu avec certaines formes cristallines de l'acide urique et en particulier avec des cristaux d'acide urique dihydraté, voire avec des cristaux de whewellite ou de struvite. La variabilité du faciès cristallin du chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole entraîne certainement une sous-estimation de la fréquence de ces cristalluries.

Ces erreurs d'identification ainsi qu'une mauvaise codification des conditions opératoires, sont partiellement responsables de la désaffection du corps médical à l'égard de cet examen simple dont la signification n'est certes pas évidente lorsqu'il est pratiqué isolément, mais dont la répétition fait clairement apparaître l'intérêt clinique. La signification des cristalluries du point de vue pathologique est variable, d'où l'importance de pouvoir les identifier avec précision afin de pouvoir entreprendre éventuellement des explorations complémentaires pour en rechercher la cause.

Les cristalluries médicamenteuses sont donc relativement exceptionnelles. La plupart des médicaments impliqués peuvent être générateurs de complications rénales plus ou moins graves. En effet, principale voie d'élimination des médicaments, le rein est aussi la cible privilégiée de pathologies iatrogènes.

Une cristallurie médicamenteuse sur 10 environ s'accompagne cliniquement ou biologiquement d'insuffisance rénale (12,14). La formation de cristaux médicamenteux peut obstruer les tubules rénaux ou, par agrégation, constituer un obstacle sur le reste de l'appareil excréteur. L'expression clinique de cette complication est variable : hématurie macroscopique, colique néphrétique, dysurie, rétention aiguë d'urines. Ces symptômes et l'insuffisance rénale, parfois anurique, qui peut s'y associer apparaissent généralement 3 à 7 jours (18) après le début du traitement quelquefois beaucoup plus tard (1 à 6 mois) (21,28) et peuvent finalement conduire à la formation de calculs médicamenteux (140).

Cependant, les cristalluries médicamenteuses pourraient être un phénomène beaucoup plus fréquent que ce premier travail semble le montrer; à ce titre, une recherche systématique des cristalluries chez les patients traités par les molécules jusqu'alors incriminées, pourrait être intéressante. De plus, il n'est pas prouvé non plus que toutes ces thérapeutiques puissent jouer un rôle dans la lithogénèse, mais cette possibilité ne peut être écartée sans étude plus précise. DAUDON rapporte que 70 % des médicaments impliqués dans les cristalluries peuvent être inducteurs de calculs rénaux ou favoriser la croissance de ceux-ci (14).

Dans le cadre d'une telle étude, l'identification des cristaux est aisément et rapidement réalisable par spectrophotométrie infrarouge. En effet, la spectrophotométrie infrarouge a prouvé son efficacité dans la reconnaissance des cristalluries médicamenteuses. Elle allie, simplicité, rapidité, précision et apporte une information complète sur un échantillon à partir d'une très faible quantité de matière.

CONCLUSION

Dans notre travail, les cristalluries médicamenteuses semblent peu fréquentes et intéressent un nombre relativement restreint de molécules. En fait, la variabilité des faciès cristallins pouvant entraîner une confusion entre des cristaux médicamenteux et des cristaux physiologiques, notamment le sulfaméthoxazole, contribue certainement à sous-estimer leur fréquence réelle.

De nombreuses familles thérapeutiques peuvent être concernées puisqu'un risque de cristallisation existe chaque fois qu'une molécule est éliminée de manière importante par le rein sous forme de dérivé modérément soluble.

Qu'elles résultent de surdosages thérapeutiques ou de susceptibilités individuelles, les cristalluries médicamenteuses sont toujours importantes à diagnostiquer puisque la plupart des médicaments impliqués peuvent être générateurs de complications rénales plus ou moins graves. L'identification de ces cristalluries est donc essentielle, soit pour leur signification clinique propre (étiopathogénie d'une insuffisance rénale aiguë par exemple), soit pour recenser les molécules capables de précipiter dans l'appareil urinaire.

Dans cette optique, les études pharmacologiques réalisées lors de la mise au point de nouvelles molécules thérapeutiques devraient désormais comporter, pour les substances à élimination rénale importante, une étude de la solubilité du médicament et de ses métabolites dans l'urine et de leur influence sur la saturation urinaire.

Cela permettrait au clinicien de connaître les risques de cristallisation du médicament, et de ses métabolites, et donc d'adapter les doses thérapeutiques en connaissance de cause ou d'éviter l'emploi de ce médicament en cas de contexte clinique défavorable : fonction rénale altérée, antécédents lithiasiques ou encore association de médicaments à excrétion rénale importante. Si l'emploi de ce médicament s'avère néanmoins indispensable, il paraît donc opportun d'accroître la diurèse, d'éviter les traitements au long cours sans surveillance rénale, d'éviter l'association de produits à risque ou de diminuer la posologie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - DAUDON M., JUNGERS P.
Méthodes d'analyse des calculs et cristaux urinaires.
La revue du Praticien (Paris), 1991, 41 (21), 2017-22
- 2 - MOESCH C., RINCE M., RABY C., LEROUX-ROBERT C.
Cristallurries d'aminopénicillines = identification
par spectrophotométrie infrarouge.
Ann. Biol. Clin. , 1985, 43, 227-31
- 3 - HALLSON P.C., ROSE G.A.
A new test for stone "activity".
Br. J. Urol., 1978, 50, 442-48
- 4 - DAUDON M., MARFISI C., LACOUR B., BADER C.
Investigation of urinary crystals by Fourier
transform Infrared Microscopy.
Clin. Chem., 1991, 37, 83-87
- 5 - JUNGERS P., DAUDON M., LE DUC A.
Lithiase urinaire.
Médecine - Sciences Flammarion, Paris , 1989
- 6 - DESMOULIN D.
Les lithiases urinaires médicamenteuses à fénine.
Thèse Pharmacie, Limoges, 1988
- 7 - BERTHELOT M., CORNU G., DAUDON M., HELBERT M., LAURENCE C.
Computer - aided infrared analysis of urinary calculi.
Clin. Chem., 1987, 33(11), 2070-73
- 8 - CROSS A.D.
Introduction à la pratique de la spectroscopie infrarouge.
Azoulay, Paris, 1967
- 9 - DAUDON M., PROTAT M.F., REVEILLAUD R.J.
Analyse des calculs par spectrophotométrie
infrarouge - Avantages et limites de la méthode.
Ann. Biol. Clin., 1978, 36, 475-89

- 10 - MOESCH C.
Banque de donnée " MEDIC " - Logiciels pour la chimie - Agence Nationale du Logiciel.
Société Française de Chimie, Paris, 1991, 158-59
- 11 - COLTHUP N.B., DALY L.H., WIBERLEYS E.
Introduction to Infrared and Raman spectroscopy.
Academic press., INC, San Diego, 1990, 75-108
- 12 - DAUDON M., REVEILLAUD R.J.
Cristalluries médicamenteuses = mythes et réalités.
Ann. Biol. Clin., 1986, 44, 25-34
- 13 - ABESHOUSE B.J., TANKIN L.H.
Renal complication of sulfonamide therapy.
J. Urol., 1946, 56, 658-85
- 14 - DAUDON M., PROTAT M.F., REVEILLAUD R.J.
Dépistage et diagnostic des lithiases médicamenteuses.
Ann. Biol. Clin., 1983, 41, 239-49
- 15 - DAUDON M., PROTAT M.F., REVEILLAUD R.J., ROUCHON M.
Etude de la cristallurie spontanée par spectroscopie infrarouge - Recherche de corrélations entre les cristaux, les calculs, les germes et le sexe des malades.
Ann. Biol. Clin., 1983, 41, 199-207
- 16 - LAGRUE G.
Les lithiases rénales médicamenteuses.
EMC, 3, 1984 C, 18104 A 25

- 17 - SIMON D.I., BROSIUS F.C., ROTHSTEIN D.M.
Sulfadiazine crystalluria revisited = the treatment
of toxoplasma encephalitis in patients with acquired
immunodeficiency syndrome.
Arch. Intern. Med., 1990 Nov, 150, 2379-84
- 18 - DORFMAN L.E., SMITH J.P.
Sulfonamide crystalluria = a forgotten disease.
J. Urol., 1970, 104, 482-83
- 19 - ZIDE H.A.
Renal complications of sulfonamide administration
report of reactions from sulfathiazole and
sulfadiazine.
J. Urol., 1944, 52, 275
- 20 - REVEILLAUD R.J., DAUDON M.
Les lithiases urinaires médicamenteuses.
Extrait des "seminaires d'uro-néphrologie" -
Pitié Salpêtrière - Douzième série 1986 -
Ed. MASSON, 14-39
La Presse Médicale, 1983, 12, 2389-92
- 21 - SAHAI J., HEINBERGER T., COLLINS K., KAPLOWITZ L., POLK R.
Sulfadiazine - induced crystalluria in a patient
with the acquired immunodeficiency syndrome = a reminder.
The American Journal of Medicine, 1988 April, 84, 791-92
- 22 - OSTER S., HUTCHINSON F., Mc CABE R.
Resolution of acute renal failure in toxoplasmic
encephalitis despite continuance of sulfadiazine.
Reviews of infectious diseases, 1990 Jul-Aug, 12(4), 618-20

- 23 - MOLINA J.M., BELENFANT X., DOCO-LECOMPTE T., IDATTE J.M.,
MODAI J.
Sulfadiazine -induced crystalluria in AIDS patients
with toxoplasma encephalitis.
AIDS, 1991 May, 5 (5), 587 - 89
- 24 - CARBONE L.G., BENDIXEN B., APPEL G.B.
Sulfadiazine associated obstructive nephropathy
occurring in a patient with the acquired immuno-
deficiency syndrome.
Am. J. Kidney Dis., 1988, 12, 72 - 75
- 25 - DE JAUREGUIBERRY J.P., REBOUL P., VEY N., JAUBERT D.
Insuffisance rénale aigue par cristallurie à la
sulfadiazine au cours du sida - Résurgence d'une
complication iatrogène historique.
Ann. Med. Int., 1992, 143 (3), 218 - 19
- 26 - FOX C.L., JENSEN O.J., MUDGE G.H.
The prevention of renal obstruction during
sulfadiazine therapy.
JAMMA, 1943, 121, 1147 - 50
- 27 - BARNES R.W., KAWAICHI G.K.
Factors influencing the formation of sulfonamide
urinary concretions.
J. Urol., 1943, 49, 324 - 33
- 28 - GOADSBY P.J., DONAGHY A.J., LLOYD A.R., WAKEFIELD D.
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and
sulfadiazine - associated acute renal failure.
Ann. Intern. Med., 1987, 107, 783 - 84

- 29 - HAWKING F., LAWRENCE J.S.
Renal obstruction due to sulfonamide.
Lewis M.K. Edition - The sulfonamides -
London, 1950
- 30 - LECHAT Ph.
Abrégé de Pharmacologie.
Editions MASSON, Paris, 1984
- 31 - ARNEIL G.C.
Twenty nine children with sulfonamide haematuria.
Lancet, 1958, 1, 826-27
- 32 - VENTURA M.G., WYBRAN J., FARBER C.M.
Sulfadiazine revisited.
J. Infect. Dis., 1989, 160, 556-57
- 33 - BROUARD J., DESCHREVEL G., DENIS A., DUHAMEL J.F.
Cristalluries dues aux aminopénicillines =
à propos de 3 observations pédiatriques.
6^{ème} journée de pathologie infectieuse et tropicale
pédiatrique du 26 Mai 1989, Paris.
- 34 - POTTER J.L., WEINBERG A.G., WEST R.
Ampicillinuria an ampicilline crystalluria.
Pediatrics , 1971, 48, 636-39
- 35 - MOESCH C., RAVASSE P., LEROYER R., RINCE M.
Différents types de cristalluries d'amoxicilline.
Ann. Biol. Clin., 1990, 48, 331-35
- 36 - JONES H.M., SCHRADER W.A.
Ampicilline crystalluria.
Am. J. Clin. Path., 1972, 58, 220-23

- 37 - MOESCH C., RINCE M., RABY C., DENIS F., LEROUX-ROBERT C.
Crystalluria following aminopenicillin therapy.
Clinical nephrology, 1985, 23 (6), 318-19
- 38 - VREE T.B., HEKSTER Y.A., BAARS A.M., VAN DER KLEIJN E.
Rapid determination of amoxycillin and ampicillin
in body fluids of man by means of high-performance
liquid chromatography.
J. Chromatogr., 1978, 145, 496
- 39 - SJOVALL J., WESTERLUND D., ALVAN G.
Renal excretion of intravenously infused amoxycillin
and ampicillin.
Br. J. Clin. Pharmacol., 1985, 19, 191-201
- 40 - POOLE J.W., BAHAL C.K.
Dissolution behavior and solubility of anhydrous
and trihydrate forms of ampicillin.
J. Pharm. Sci., 1968, 57, 1945
- 41 - BOON R.J.
Report - Study Ref. MP/86/38
Beecham Pharmaceuticals Research Division-Clinical
Pharmacology department-Human Pharmacology unit-1987
- 42 - HOU J.P., POOLE J.W.
The amino-acid nature of ampicillin and
related penicillins.
J. Pharm. Sci., 1969, 58, 1510
- 43 - BRIGHT D.A., GAUPP F.B., BECKER L.J., SCHIFFERT M.G.,
RYKEN T.C.
Amoxycillin overdose with gross hematuria.
West. J. Med., 1989, 150, 9

- 44 - APPEL G.B., GARVEY G., SILVA F., FRANCKE E., NEY H.C.,
WEISSMAN J.
Acute interstitial nephritis due to amoxicillin therapy.
Nephron, 1981, 27, 313
- 45 - GELLER R.J., CHEVALIER R.L., SPYKER D.A.
Acute amoxicillin nephrotoxicity following an overdose.
J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1986, 24, 175,
- 46 - IFERGAN Ch.
Les lithiases urinaires médicamenteuses : à propos de
48 cas - identification d'une benzocoumarine dans 3
calculs urinaires.
Thèse Pharmacie, Paris-XI, 6 Juillet 89
- 47 - MAC DONALD J.B., MAD DONALD E.T.
Nitrofurantoin crystalluria.
Br. Med. J., 1976, 92, 1044-45
- 48 - VREE T.B., WIJNANDS W.J.A., GUELEN P.J.M., BAARS A.M.,
HEKSTER Y.A.
Pharmacokinetics = metabolism and renal excretion
of quinolones in man.
Pharm. Weekbl. Sci., 1986, 8 (1), 29-34
- 49 - BERGAN T., DALHOFF A., ROHWEDDER R.
Pharmacokinetics of ciprofloxacin.
Infection, 1988, 16 suppl.1, 3-13
- 50 - WISE R.
Norfloxacin - a review of pharmacology and
tissue penetration.
J. Antimicrob. Chemother., 1984, 13 suppl.B, 59-64

- 51 - FILASTRE J.P., GODIN M.
Renal tolerance of quinolones.
Fortschr. antimicrob. antineoplast. chemother., 1984, 3,
789-93
- 52 - SISCA T.A., HEEL R.C., ROMANKIEWICZ J.A.
Cinoxacin : a review of its pharmacological properties
and its therapeutic efficacy in the treatment of
urinary tract infections.
Drugs, 1983, 25, 544-69
- 53 - DAUDON M., REVEILLAUD R.J., LAURENCE C., GUENEL J.
Drug -induced oxolinic acid crystalluria and
nephrolithiasis (letter).
Clin. Nephrol., 1987 Sept, 28 (3), 156
- 54 - C.N.I.M.H.
Les nouvelles quinolones - 4.
1987, 8 (2), 41-81
- 55 - BERGAN T.
Quinolones -Antimicrobial Agents Annual 3.
P.K. Peterson and J. Verhoef Editors-Elsevier Science
Publishers BV - New York, 1987, 169-83
- 56 - SMITH C.R.
The adverse effect of fluoroquinolones.
J. Antimicrob. Chemoth., 1987, 19 (6), 709-11
- 57 - SWANSON B.N., BOPANA U.K., VLASSES P.H.,
ROTMENSCH H.M., FERGUSON R.K.
Norfloxacin disposition after sequentially increasing
oral doses.
Antimicrobial agents and chemotherapy, 1983, 23, 284-88

- 58 - BERGAN T.
Quinolones - Antimicrobial Agents Annual 1.
P.K. Peterson and J. Verhoef Editors -Elsevier Science
Publishers BV - New York - 1988, 177-202
- 59 - SCHLÜTER G.
Ciprofloxacin = a review of potential toxicologic
effects.
Am. J. Med., 1987, 82 suppl.4 A, 91-93
- 60 - CHRIST W., LEHNERT T., ULBRICH B.
Specific toxicologic aspects of the quinolones.
Review of Infections Diseases, 1988 Janv-Fev,
10 suppl.1, 141-46
- 61 - THORSTEINSSON S.B., BERGAN T., ODDSDOTTIR S., ROHWEDDER R.,
Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH
and hydration.
Chemotherapy, 1986, 32, 408-17
- 62 - ARCIERI G., GRIFFITH E., GRÜENWALDT G., HEYD A.,
O'BRIEN B., SCREEN Ph., BECKER N., AUGUST R.
A survey of clinical experience with ciprofloxacin,
a new quinolone antimicrobial.
J. Clin. Pharmacol., 1988, 28, 179-89
- 63 - THORSTEINSSON S.B., BERGAN T., ROHWEDDER R.
Tolerance of intravenously administered ciprofloxacin.
Chemotherapy, 1988, 37, 256-60
- 64 - THORSTEINSSON S.B., BERGAN T., JOHANNESON G.,
THORSTEINSSON H.S., ROHWEDDER R.
Tolerance of ciprofloxacin at injection site, systemic
safety and effect on electroencephalogram.
Chemotherapy, 1987, 33, 448-51

- 65 - NANJI A.A.
Crystalluria associated with cefazolin therapy (Letter).
Clinical Pharmacy, 1984 Jan-Feb, Vol.3, 19
- 66 - CLARK R.F.
Crystalluria following cephalexin overdose.
Pediatrics, 1992 Apr., 89 (4 pt 1), 672-74
- 67 - JOHNSON W.J., CHARTRAND A.
The metabolism and excretion of phenazopyridine hydrochloride in animals and man.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1976, 37, 371
- 68 - ALANO F.A., WEBSTER G.D.
Acute renal failure and pigmentation due to phenazopyridine.
Ann. Intern. Med., 1970, 72, 89- 91
- 69 - EYBEL C.E., ARMBRUSTER K.F., ING T.S.
Skin pigmentation and acute renal failure in a patient receiving phenazopyridine therapy.
J. Am. Med. Ass., 1974, 228, 1027-28
- 70 - SCHORDERET M. et Coll.
Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Frison Roche, SLATKINE, Paris, 1989
- 71 - PRUITT A.W., WINKELS J.S., DAYTON P.G.
Variations of the fate of triamterène.
Clin. Pharmacol. Ther., 1977, 21, 610-19

- 72 - WERNESS P.G., BERGERT J.H., SMITH L.H.
Triamterène urolithiasis, solubility, pK, effect on
crystal formation and matrix binding of triamterène
and its metabolites.
J. Lab. Clin. Med., 1982, 99, 254-62
- 73 - MOESCH C., RINCE M., RABY C., LEROUX-ROBERT C.
Analyse des lithiases urinaires à base de triamterène.
J. Pharm. Clin., 1989, 8, 89-95
- 74 - ETTINGER B., OLDROYD N., SORGEL F.
Renal calculi in triamterène users.
Urolithiasis clinical and basic research,
New York, Plenum Press, 1981, 131-37
- 75 - FAIRLEY K.F., WOO K.T., BIRCH D.F., LEAKER B.R.,
RATNAIKE S.
Triamterène - induced crystalluria and cylinduria =
clinical and experimental studies.
Clinical Nephrology, 1986, 26(4), 169-73
- 76 - BLUM M.B., LIAO S.H.T., DE MIRANDA P.
Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition
in adults and children.
Am. J. Med., 1982, 73, (suppl.1 A), 186-92
- 77 - SAWYER M.H., WEBB D.E., BALOW J.E., STRAUSS S.E.
Acyclovir - induced renal failure.
Am. J. Med., 1988 Jun., 84, 1067-71
- 78 - BIANCHETTI M.G., RODUIT C., OETLIKER O.H.
Acyclovir - induced renal failure = course and risk
factors.
Pediatr. Nephrol., 1991, 5, 238-39

- 79 - BRIDGEN D., WHITEMAN P.
The mechanism of action, pharmacokinetics and toxicity of acyclovir : a review.
J. Infect., 1983, 6, 3-9
- 80 - POTTER J.L., KRILL C.E.
Acyclovir crystalluria.
Pediatric infectious disease, 1986 Nov., 5(6), 710-12
- 81 - SELBY P.J., JAMESON B., WATSON J.G.
Parenteral acyclovir therapy for herpesvirus infections in man.
Lancet, 1979, II, 1267-70
- 82 - BALFOUR H.H., BEAN B., LASKIN O.L., AMBINDER R.F., MEYERS J.D., WADE J.C.
Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients.
N. Eng. J. Med., 1983, 308, 1148-53
- 83 - BRIGDEN D., ROSLING A.E., WOODS N.C.
Renal function after acyclovir intravenous infection.
Am. J. Med., 1982, 73 (suppl.1 A), 182-85
- 84 - TUCKER W.E., MACKLIN A.W., SZOT R.J.
Preclinical toxicology studies with acyclovir = acute and subchronic test.
Fundam. Appl. Toxicol., 1983, 3, 573-78
- 85 - TUCKER W.E.
Preclinical toxicology profile of acyclovir = an overview.
Am. J. Med., 1982, 73, (Suppl.1 A), 27-30
- 86 - LASKIN O.L.
Clinical pharmacokinetics of acyclovir.
Clin. Pharm., 1983, 8, 187-201

- 87 - BEAN B., AEPPLI D.
Adverse effects of high - dose intravenous acyclovir
in ambulatory patients with acute herpes zoster.
J. Infect. Dis., 1985, 151, 362-65
- 88 - PETERSLUND N.A., LARSEN M.L., MYGIND H.
Acyclovir crystalluria = a case report.
Scand. J. Infect. Dis., 1988, 20, 225-28
- 89 - PETERFALUI M., DERAEDT R., POTTIER J., VANNIER B.,
BOISSIER J.R.
Mécanisme des effets rénaux de fortes doses de
glafénine chez le rat.
Thérapie, 1979, 34, 377
- 90 - DAUDON M., PROTAT M.F., REVEILLAUD R.J.
Toxicité rénale de la glafénine chez l'homme =
calculs rénaux et insuffisance rénale aigue.
Ann. Biol. Clin., 1983, 41, 105-11
- 91 - DAUDON M., MOESCH C., MARTY L., NORMAND M., RINCE M.,
LEROUX-ROBERT C., REVEILLAUD R.J.
Antrafénine ,calculs urinaires et cristalluries.
Thérapie, 1986, 41, 499-504
- 92 - TEILLAC P., DAUDON M., DE DREUZY O., NGUYEN H.V.,
REVEILLAUD R.J., LE DUC A.
A propos de treize cas de calculs médicamenteux.
Ann. Urol., 1988, 22 (4), 278-81
- 93 - POTTIER J., BUSIGNY M., RAYNAUD J.P.
Biotransformations of glafénine in the rat and in man.
Eur. J. Drug. Metab. Pharm., 1979, 2, 109-115

- 94 - DAUDON M., PROTAT M.F., REVEILLAUD R.J.
Triamterène et lithiases rénales.
Nephrologie, 1982, 3, 119-23
- 95 - Therapie, 1974, N° 29
Numéro consacré aux effets secondaires de la glafénine.
- 96 - LEGUY P., HERVE J.P., GARRE M.
Néphropathie aigue tubulo-interstitielle après
ingestion d'antraféline de mécanisme apparemment
non immuno-allergique.
Nouv. Presse Med., 1981, 10, 1336
- 97 - LOBEL A., VANHILLE P., DEQUIEDT P.
Insuffisance rénale aigue après ingestion d'antraféline -
Possibilité d'un mécanisme immuno-allergique.
Nouv. Presse Med., 1979, 8, 1098-99
- 98 - SAUVANET J.P., ROVEI V., GUINEBAULT P.
Pharmacocinetique de l'antraféline après administration
unique et après prise répétée chez le sujet âgé.
Thérapie, 1980, 35, 552-54
- 99 - ROVEI V., BROQUAIRE M., TEDESCHI G.
Pharmacocinétique de l'antraféline après prise unique
chez l'adulte jeune.
Thérapie, 1980, 35, 551-52
- 100 - ROVEI V., LEROY A., SAUVANET J.P.
Pharmacocinétique comparée de l'antraféline chez
le sujet sain et l'insuffisant rénal.
Thérapie, 1981, 36, 21-26
- 101 - MORLEY D., WYNNE N.A.
Acute primidone poisoning in a child.
Brit. Med. J., 1957, 1, 90

- 102 - BAILEY D.N., JATLOW P.J.
Chemical analysis of massive crystalluria following
primidone overdose.
Am. J. Clin. Path., 1972, 58, 583-89
- 103 - BRILLMAN J., GALLAGHER B.B., MATTSON R.H.
Acute primidone intoxication.
Clin. Tox., 1975, 8, 380-84
- 104 - CATE J.C., TENSER R.
Acute primidone overdosage with massive crystalluria.
Clin. Tox., 1975, 8, 385-89
- 105 - LAGENSTEIN I., STERNOWSKY H.J., IFFLAND E.
Intoxication with primidone = continuous monitoring
of serum primidone and its metabolites during forced
diuresis.
Newopädiatrie, 1977, 8, 190-95
- 106 - TURNER C.R.
Primidone intoxication and massive crystalluria.
Clinical Pediatrics, 1980, 19, 706-707
- 107 - VAN HEIJST ANP, DE JONG W., SELDENRIJK R.
Coma and crystalluria = a massive primidone intoxication
treated with haemoperfusion.
Journal of toxicology - Clinical Toxicology, 1983, 20,
307-18
- 108 - LANE G.P., LEWIS C.J., ZAIL S.C.
Macroscopic crystalluria after primidone overdosage.
M. J. Australia, 1987 dec 7-21, 147 (11-12), 624-25

- 109 - LEHMANN D.F.
Primidone crystalluria following overdose =
a report of a case and an analysis of the literature.
Med. Toxicology Adverse Drug Exp., 1987 Sept-Oct, 2(5),
383-87
- 110 - GREENE M.L., FUJIMOTO W.Y., SEEGMILLER J.E.
Urinary xanthine stones : a rare complication of
allopurinol therapy.
N.E.J. Med., 1969, 280, 426-27
- 111 - SEEGMILLER J.E., SORENSON L.B.
Clinical features of the Lesh-Nyhan syndrome management
and treatment.
Fed. Proc., 1968, 27, 1097-104
- 112 - ABLIN A., STEPHENS B.G., HIRATA T., WILSON K.,
WILLIAMS H.E.
Nephropathy - xanthinuria - and orotic aciduria
complicating Burkitt's lymphoma treated with
chemotherapy and allopurinol.
Metabolism , 1972, 21, 771-78
- 113 - GOMEZ G.A., STUTZMAN L., MINGCHU T.
Xanthine nephropathy during chemotherapy in
deficiency of HGPRT.
Arch. intern. Med., 1978, 138, 1017-19
- 114 - LANDGREBE A.R., NYHAN W.L., COLEMAN M.
Urinary tract stones resulting from the excretion
of oxypurinol.
N. Engl. J. Med., 1975, 292, 626-27

- 115 - DUTTERA M.J., CAROLLA R.L., GALLELI J.F., GULLION D.S.,
KEIM D.E., HENDERSON E.S.
Hematuria and crystalluria after high dose
6-mercaptopurine administration.
N. Engl. J. Med., 1972, 287, 292-94
- 116 - DAUDON M., REVEILLAUD R.J., JUNGERS P.
Piridoxilate - associated calcium oxalate urinary
calculi = a new metabolic drug-induced nephrolithiasis.
Lancet, 1985, 1, 1338
- 117 - GARDNER G.L.
Kinetics of the dehydration of calcium oxalate
trihydrate crystals in aqueous solution.
J. Coll. Interf. Science , 1976, 54, 298-310
- 118 - DEQUIEDT Ph., GOSSELIN B., BENOIT O., LE MAGUER D.,
LEBLEU J., MAC NAMARA E., PAGNIEZ D., DRACON M.,
LELIEVRE G., TACQUET A.
Insuffisance rénale aigue par oxalose aigue
après ingestion massive de piridoxilate.
Nephrologie, 1985, 6, 228-30
- 119 - GLUSHIEN A.S., FISCHER E.R.
Renal lesions of sulfonamide type after treatment
with acetazolamide.
J. Am. Med. Ass., 1956, 160, 204-206
- 120 - BERTINO J.R., RODMAN T., MEYERSON M.R.
Thrombocytopenia and renal lesion associated with
acetazolamide therapy.
Arch. Int. Med., 1957, 99, 1006-1007
- 121 - DAVIES D.W.
Acetazolamide therapy with renal complications.
Brit. Med. J., 1959, 1, 214-15

- 122 - HIGENBOTTAM T., OGG C.S., SAXTON H.M.
Acute renal failure from the use of acetazolamide.
Postgrad. Med. J., 1978, 54 127-28
- 123 - HOWLETT S.A.
Renal failure associated with acetazolamide therapy
for glaucoma.
Southern. Med. J., 1975, 68, 504-506
- 124 - ORCHARD R.T., TAYLOR D.J.E., PARKINS R.A.
Sulfonamide crystalluria with acetazolamide.
Brit. Med. J., 1972, 3, 646
- 125 - PERSKY L., CHAMBERS D., POTTS A.
Calculus formation and ureteral colic following
acetazolamide therapy.
J. Am. Med. Ass., 1956, 161, 1625-26
- 126 - YATES - BELL J.G.
Renal colic and anuria from acetazolamide.
Brit. Med. J., 1958, 2, 1392-93
- 127 - KINGSLEY N.G.
Acetazolamide associated renal calculus.
Aust. J. Hosp. Pharm., 1977, 7, 95-96
- 128 - NAVAS P., GRASSET D.
Anurie par lithiase urétérale unique bilatérale
au cours du traitement par L'Amplivix[®].
J. Urol. Nephrol., 1973, 79, 466-69
- 129 - STAPLETON F.B., KENNEDY J., NOUSIA-ARVANITAKIS S.,
LINSBROW M.
Hyperuricosuria due to high-dose pancreatic extract
therapy in cystic fibrosis.
N. Engl. J. Med., 1976, 295, 246-48

- 130 - FRASCINO J.A., VANAMEE P., ROSEN P.
Renal oxalosis and azotemia after methoxyflurane
anesthesia.
N. Engl. J. Med., 1970, 283, 676-79
- 131 - PANNER B.J., RICHARD M.D., FREEMAN R.B., TAVES D.R.,
FRY B.W., MARKOWITZ W.
Toxicity following methoxyflurane anesthesia.
JAMA, 1970, 214, 86-90
- 132 - PADDOCK R.B., PARKER J.W., GUADOGNI N.P.
The effects of methoxyflurane on renal function.
Anesthesiology, 1964, 25, 707-708
- 133 - JANIS K.M., HARREL J.E., MONIF G.R.
Unilateral nephrotoxicity associated with methoxyflurane
anesthesia = a case report.
Anesth. Analg., 1974, 53, 250-53
- 134 - MOESCH C., RINCE M., DAUDON M., ALDIGIER J.C.,
LEROUX-ROBERT C.
Renal intratubular crystallisation of
calcium oxalate and naftidrofuryl oxalate.
Lancet, 1991, Nov.9, 338,1219-20
- 135 - MOESCH C., CHARMES J.P., LORGUE C., BOUTHIER F., RINCE M.
Cristalluries d'oxalate de calcium chez le
sujet âgé traité par oxalate de naftidrofuryl.
III^{ème} congrès international sur l'analyse des calculs
urinaires et ses applications cliniques - Bordeaux - 1993

- 136 - MOESCH C., RINCE M., MOUNIER M., DHIER SAT S.,
DENIS F., LEROUX-ROBERT C.
Nature et fréquence des cristalluries médicamenteuses
au CHU de Limoges - étude sur 3 ans.
III^{ème} congrès international sur l'analyse des calculs
urinaires et ses applications cliniques - Bordeaux - 1993
- 137 - DAUDON M.
Critères d'interprétation d'une cristallurie.
Eurobiologiste, 1993 - Tome XXVII (203), 63-72
- 138 - DAUDON M.
Cristallurie = aspects pratiques et interprétation.
Feuillets de Biologie, 1987 - Vol XXVIII (155), 25-41
- 139 - MOESCH C.
Données épidémiologiques - Caractéristiques et évolution
de la lithiase urinaire.
Eurobiologiste, 1993, XXVII (203), 21-28
- 140 - MOESCH C., RINCE., DUDOGNON P., LEROUX-ROBERT C.
Lithiase urinaire induite par le sulfaméthoxazole.
J. Pharm. Clin., 1991, 10, 129-32

TABLE DES MATIERES

I N T R O D U C T I O N

P R E M I E R E P A R T I E : G E N E R A L I T E S

I - MOYENS D'ETUDE ET D'ANALYSE DES CRISTAUX URINAIRES.....	5
A - CHOIX DU PRELEVEMENT.....	5
B - DEPISTAGE - IDENTIFICATION.....	6
1 - LES METHODES OPTIQUES.....	8
a - La microscopie optique.....	8
+ La microscopie à polarisation.....	8
+ La cellule de Malassez.....	10
b - La microscopie électronique à balayage.....	11
c - Intérêt de l'examen optique.....	11
2 - LES METHODES SPECTRALES.....	11
a - La spectrophotométrie infrarouge dispersive.....	11
+ principe.....	11
+ appareillage.....	18
+ méthode de préparation des échantillons.....	18
+ résultats.....	19
+ discussion.....	19

b - La spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier.....	20
+ principe.....	21
+ appareillage.....	23
+ intérêt de la méthode.....	23
c - Irradiation en lumière ultraviolette à 254 nm et 366 nm.....	24
3 - LES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES.....	25
a - La chromatographie sur couche mince.....	25
b - La chromatographie liquide haute pression.....	26
II - CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES PROPREMENT DITES.....	27
A - LES SULFAMIDES.....	27
1 - LE SULFAMETHOXAZOLE.....	28
a - Pharmacocinétique.....	28
b - Critères d'identification.....	29
2 - LA SULFAGUANIDINE.....	30
3 - LA SULFADIAZINE.....	31
a - Pharmacocinétique.....	31
b - Cristalluries de sulfadiazine.....	32
c - Mécanisme des cristalluries de sulfadiazine.....	33

B - LES AMINOPENICILLINES.....	39
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	40
2 - CRITERES D'IDENTIFICATION.....	40
3 - MECANISME DES CRISTALLURIES D'AMINOPENICILLINES.....	41
a - Rôle de la diurèse.....	43
b - Rôle de la dose.....	43
c - Rôle du pH.....	44
4 - COMPLICATIONS RENALES CRISTALLOGENES.....	45
C - LA NITROFURANTOINE.....	49
D - LES QUINOLONES.....	51
1 - LES QUINOLONES CLASSIQUES.....	53
a - L'acide oxolinique.....	53
b - L'acide pipémidique.....	54
2 - LES NOUVELLES QUINOLONES.....	55
a - La norfloxacin.....	55
b - La ciprofloxacine.....	56
3 - CONCLUSION.....	59

E - LES CEPHALOSPORINES DE I ^{ère} GENERATION.....	62
1 - LA CEFAZOLINE.....	62
2 - LA CEFLEXINE.....	63
F - LA PHENAZOPYRIDINE.....	65
G - LE TRIAMTERENE.....	68
1 - LE MEDICAMENT.....	68
a - Pharmacologie.....	68
b - Solubilité du triamtérène et de ses métabolites.....	69
2 - REVUE DE LA LITTERATURE.....	71
H - L'ACICLOVIR.....	73
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	73
2 - PRECAUTIONS D'EMPLOI DU MEDICAMENT.....	73
3 - CRISTALLURIES D'ACICLOVIR.....	74
I - LA GLAFENINE.....	79
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	79

2 - CRISTALLURIES DE GLAFENINE.....	80
3 - MECANISMES DE FORMATION DES CRISTALLURIES DE GLAFENINE.....	83
J - L'ANTRAFENINE.....	89
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	89
2 - CRISTALLURIES D'ANTRAFENINE.....	90
K - LA PRIMIDONE.....	93
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	93
2 - CRISTALLURIES DE PRIMIDONE.....	93
L - L'ALLOPURINOL - L'OXYPURINOL.....	96
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	96
2 - MODE D'ACTION DU MEDICAMENT.....	97
3 - CRISTALLURIES.....	98
a - Cristalluries de xanthine.....	98
b - Cristalluries d'oxypurinol.....	99
M - LA 6-MERCAPTOPURINE.....	101

III - CRISTALLURIES PHYSIOLOGIQUES INDUITES PAR DES MEDICAMENTS.....	102
A - LE PIRIDOXILATE.....	103
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	103
2 - CRISTALLURIES INDUITES PAR LE PIRIDOXILATE.....	104
B - L'ACETAZOLAMIDE.....	106
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	106
2 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.....	106
3 - CRISTALLURIES INDUITES PAR L'ACETAZOLAMIDE.....	107
C - LA BENZIODARONE.....	110
D - LES EXTRAITS PANCREATIQUES.....	113
E - LE METHOXYFLURANE.....	116
F - L'OXALATE DE NAFTIDROFURYL.....	117
1 - PHARMACOCINETIQUE.....	117
2 - CRISTALLURIES.....	117

D E U X I E M E P A R T I E : R E S U L T A T S E X P E R I M E N T A U X

I - DIFFERENTS TYPES DE CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES

IDENTIFIEES AU LABORATOIRE..... 122

A - MATERIEL ET METHODE..... 122

1 - MATERIEL..... 122

2 - METHODE..... 123

B - RESULTATS..... 124

1 - LES SULFAMIDES..... 124

a - La sulfadiazine..... 124

b - Le sulfaméthoxazole..... 125

2 - LES AMINOPENICILLINES..... 136

3 - L'OXALATE DE NAFTIDROFURYL..... 151

II - FREQUENCE DES CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES AU C.H.U.

DE LIMOGES - ETUDE SYSTEMATIQUE SUR 3 ANS..... 156

A - PROTOCOLE D'ETUDE..... 156

B - RESULTATS.....	157
1 - CRITERES D'IDENFIFICATION.....	157
2 - LES CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES.....	160
3 - CORRELATIONS CRISTAUX - SEXES.....	162
III - DISCUSSION.....	169

C O N C L U S I O N

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1	Corrélation cristaux-pH	9
Figure 2	La cellule de Malassez	10
Figure 3	Schéma d'un interféromètre de Michelson	22
Figure 4	Cristaux de N-acétylsulfaméthoxazole	38
Figure 5	Cristaux d'acide urique dihydraté polychromes	38
Figure 6	Cristaux d'acide urique dihydraté en "navettes"	38
Figure 7	Cristaux de N-acétylsulfaguanidine	38
Figure 8	Cristaux de N-acétylsulfadiazine	38
Figure 9	Spectres comparés de l'amoxicillinate de sodium et de l'amoxicilline trihydratée	42
Figure 10	Cristaux d'ampicilline trihydratée	48
Figure 11	Cristaux d'amoxicilline trihydratée	48
Figure 12	Cristaux d'amoxicillinate de sodium	48
Figure 13	Cristaux d'acide oxolinique	61
Figure 14	Cristaux de métabolite de l'acide pipémidique	61
Figure 15	Cristaux lamellaires de ciprofloxacine	61
Figure 16	Cristaux de ciprofloxacine : structures sphériques	61
Figure 17	Métabolisme de la glafénine	86
Figure 18	Cristaux d'acides glafénique et hydroxy-4' glafénique libres ..	88
Figure 19	Cristaux d'acide glafénique conjugué	88
Figure 20	Cristaux losangiques de N-acétylsulfaméthoxazole	129
Figure 21	Cristaux d'acide urique dihydraté.....	129
Figure 22	Cristaux d'oxalate de Ca monohydraté	129
Figure 23	Spectre IRTF du N-acétylsulfaméthoxazole	130
Figure 24	Spectre IRTF du sulfaméthoxazole	132
Figure 25	Cristaux d'ampicilline base trihydratée	141

Figure 26	Spectre IRTF de l'ampicilline base trihydratée	142
Figure 27	Cristaux d'amoxicilline trihydratée	144
Figure 28	Cristaux d'amoxicillinate de sodium	144
Figure 29	Spectre IRTF de l'amoxicillinate de sodium	145
Figure 30	Spectre IRTF de l'amoxicilline trihydratée	147
Figure 31	Sclérose diffuse de l'interstitium par précipitation intratubulaire de microcristaux de whewellite	154
Figure 32	Cristaux de whewellite	154
Figure 33	Cristaux de whewellite en "sablier"	164
Figure 34	cristaux ovales de whewellite à depression centrale plus foncée .	164
Figure 35	Cristal de whewellite en "sablier"	164
Figure 36	Cristaux bipyramidaux caractéristiques de weddellite	165
Figure 37	Cristaux bipyramidaux caractéristiques de weddellite	165
Figure 38	Cristal dodécaédrique de weddellite	165
Figure 39	Cristaux rectangulaires de weddellite	165
Figure 40	Granulations de phosphates amorphes de Ca carbonatés	166
Figure 41	Cylindres de phosphates amorphes de Ca carbonatés	166
Figure 42	Cristaux de brushite en baguettes	166
Figure 43	Cristaux polarisants de brushite agrégés en gerbe	166
Figure 44	Cristaux polarisants de struvite	166
Figure 45	Agrégat de cristaux polarisants de struvite	166
Figure 46	Cristaux d'acide urique dihydraté en lumière polarisée	167
Figure 47	Cristaux d'acide urique dihydraté en batonnets	167
Figure 48	Cristaux hexagonaux polarisants d'acide urique anhydre	167
Figure 49	Cristaux polygonaux polarisants d'acide urique anhydre	167
Figure 50	Cristaux d'urate acide d'ammonium	167
Figure 51	Cristaux polarisants d'urate acide d'ammonium en batonnets	167
Figure 52	Granulations d'urates amorphes complexes	168

<i>Figure 53</i>	<i>Cristaux hexagonaux lamellaires et agrégats de cystine</i>	<i>168</i>
<i>Figure 54</i>	<i>Volumineux agrégats de cystine agglomérés et polarisants</i>	<i>168</i>
<i>Figure 55</i>	<i>Cristaux hexagonaux de cystine</i>	<i>168</i>
<i>Figure 56</i>	<i>Cristaux de cystine</i>	<i>168</i>

TABLEAUX

Tableau I	Corrélations cristaux-pH	8
Tableau II	Vibrations de valence	14
Tableau III	Vibrations de déformation	16
Tableau IV	Cristallurries de sulfamides	36
Tableau V	Cristallurries d'aminopénicillines	47
Tableau VI	Cristallurries de nitrofurantoïne	51
Tableau VII	Cristallurries de quinolones	60
Tableau VIII	Cristallurries de céphalosporines 1G	64
Tableau IX	Cristallurries de phénazopyridine	67
Tableau X	Cristallurries de triam Térène	72
Tableau XI	Cristallurries d'aciclovir	78
Tableau XII	Cristallurries de glafénine	87
Tableau XIII	Cristallurries d'antraféline	92
Tableau XIV	Cristallurries de primidone	95
Tableau XV	Cristallurries d'allopurinol et d'oxypurinol	100
Tableau XVI	Cristallurries induites par le piridoxilate	105
Tableau XVII	Cristallurries induites par l'acétazolamide	109
Tableau XVIII	Cristallurries induites par la benziodarone	112
Tableau XIX	Cristallurries induites par les extraits pancréatiques	115
Tableau XX	Cristallurries induites par l'oxalate de naftidrofuryl	120
Tableau XXI	Cristallurries médicamenteuses observées au CHU de Limoges .	128
Tableau XXII	Principaux pics du N-acétylsulfaméthoxazole	131
Tableau XXIII	Principaux pics du sulfaméthoxazole	133
Tableau XXIV	Cristallurries de sulfamides observées au CHU de Limoges ...	134
Tableau XXV	Principaux pics de l'ampicilline	143

Tableau XXVI	Principaux pics de l'amoxicillinate de sodium	146
Tableau XXVII	Principaux pics de l'amoxicilline trihydratée	148
Tableau XXVIII	Cristallurries d'aminopénicillines observées au CHU de Limoges	149
Tableau XXIX	Cristallurries induites par l'oxalate de naftidrofuryl observées au CHU de Limoges	155
Tableau XXX	Nature et fréquence des cristallurries	161
Tableau XXXI	Fréquence des cristaux en fonction du sexe	163

DHIERSAT (Sylvie). — Cristalluries médicamenteuses. Etude sur trois ans au CHU de Limoges et identification par spectrométrie infrarouge. — 208 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1993).

RESUME :

Les cristalluries médicamenteuses représentent un phénomène pratiquement ignoré et apparemment exceptionnel. En réalité, elles constituent une implication non négligeable de certaines thérapeutiques chimiques. Leur étude se heurte à de nombreuses difficultés pratiques : manque de données précises sur la nature et la morphologie des cristaux, insuffisance des techniques d'identification utilisées en analyse de routine.

La reconnaissance des cristaux médicamenteux dans les urines doit alerter le clinicien sur le risque potentiel de complications rénales et l'inciter à modifier la posologie, à accroître la diurèse du patient ou même à changer de médicament.

Par ailleurs, une cristallurie iatrogène peut expliquer une symptomatologie rénale particulière qu'il s'agisse d'hématurie, de colique néphrétique, d'insuffisance rénale aiguë ou de lithiase.

MOTS CLES :

- Cristallurie.
 - Spectrophotométrie infrarouge.
 - Médicaments.
-

JURY : Président : M. le Professeur C. RABY.
Juges : M. C. MOESCH, Maître de Conférences.
M^{lle} M. MOUNIER, Maître de Conférences.
M. T. NICOT, Docteur en Pharmacie.
