

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 25 juin 2019

Par Doghri Youssef

Né(e) le 30 mai 1995 à Tunis, Tunisie

Cristalluries sous amoxicilline à fortes doses

Thèse dirigée par Mme Sylvie ROGEZ

Examineurs :

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ.....	Présidente du jury
M. le Professeur Philippe VIGNON.....	Juge
Mme le Professeur Annick ROUSSEAU.....	Juge
M. le Professeur Nicolas PICARD.....	Juge
M. le Professeur Louis MERLE.....	Juge
M. Yohan DESBORDES, Docteur en Pharmacie.....	Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 25 juin 2019

Par Doghri Youssef

Né(e) le 30 mai 1995 à Tunis, Tunisie

Cristalluries sous amoxicilline à fortes doses

Thèse dirigée par Mme Sylvie ROGEZ

Examineurs :

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ.....	Présidente du jury
M. le Professeur Philippe VIGNON.....	Juge
Mme le Professeur Annick ROUSSEAU.....	Juge
M. le Professeur Nicolas PICARD.....	Juge
M. le Professeur Louis MERLE.....	Juge
M. Yohan DESBORDES, Docteur en Pharmacie.....	Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien PHARMACOLOGIE
(01.10.2016 au 31.08.2018)

LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017 - 1^{er} janvier 2019)

Remerciements

À mon président de jury et directeur de thèse,

Madame ROGEZ Sylvie,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Limoges et Praticien hospitalier des disciplines pharmaceutiques, Bactériologie et Virologie.

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Pour m'avoir fait découvrir la Bactériologie et la Virologie mais aussi pour votre indulgence et votre soutien à mon égard.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mes plus vifs remerciements.

À mon co-directeur de thèse et membre du jury,

Monsieur VIGNON Philippe,

Professeur à la Faculté de Médecine de Limoges et chef de service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges.

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour votre sympathie à mon égard, pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre patience avec moi. Pour vos conseils et votre bienveillance envers moi.

Pour avoir fait découvrir et aimer le monde de la réanimation à un petit externe en Pharmacie.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ici ma plus profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

À mes juges,

Madame ROUSSEAU Annick,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Limoges, Biostatistiques.

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Pour votre disponibilité et pour toute l'aide que vous m'avez apporté pour ce travail.

Pour m'avoir enseigné et fait aimer les Biostatistiques en deuxième année de Pharmacie.

Je vous remercie et je vous fais part de ma plus grande estime.

Monsieur PICARD Nicolas,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Limoges et Praticien hospitalier des disciplines pharmaceutiques, Pharmacologie.

Pour avoir eu la gentillesse de participer à ce jury de thèse.

Pour m'avoir fait aimer la Pharmacologie.

Pour m'avoir fait découvrir la Médecine Personnalisée en Master 1 SVS

Pour votre gentillesse et votre bienveillance envers vos étudiants.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude. Avoir été votre étudiant est un honneur.

Monsieur MERLE Louis,

Professeur émérite à la Faculté de Médecine de Limoges.

Pour avoir eu la gentillesse de participer à ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur DESBORDES Yohan,

Docteur en Pharmacie, Pharmacien Titulaire à la Pharmacie Gay-Lussac à Limoges.

Pour avoir accepté d'être membre de jury de thèse.

Pour m'avoir fait découvrir un autre aspect de l'Officine.

Pour tous ces moments passés en ta compagnie, pour ton soutien, pour tes conseils, pour ton aide et pour ta perpétuelle bonne humeur.

Je te remercie et te fais part de ma plus grande estime.

Je tiens également à remercier,

Madame AZZAM Claire pour toute l'aide qu'elle m'a apporté et tous les efforts qu'elle a fournis afin que je puisse mener à bien mon travail.

Monsieur EVRARD Bruno et GOUDELIN Marine. Merci à vous deux pour votre et pour avoir pris le temps de m'expliquer les choses. (et encore merci pour les pizzas).

L'ensemble du service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges pour votre accueil chaleureux et pour avoir mis à ma disposition tous les moyens dont j'avais besoin.

À mon maître de stage,

Madame LACROIX Marie-Claire,

Docteur en Pharmacie, Pharmacien Titulaire à la Pharmacie de Vanteaux à Limoges.

Pour m'avoir pris sous votre aile et appris le métier de Pharmacien d'Officine. Pour votre générosité et votre patience à mon égard, pour toute l'aide et le soutien que m'avez apporté pendant toutes ces années.

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères salutations.

À mes grands-parents,

Madame LARBI Kalthoum,

Pour ton amour inconditionnel et indéfectible, pour ton savoir-vivre irréprochable, pour tous ces petits plats que tu m'as envoyés, pour toutes ces fois où tu m'as prêté ta voiture, pour avoir été la plus parfaite des grands-mères. Mais surtout, pour avoir été un modèle à suivre et une source d'inspiration.

Trouve dans ces quelques lignes ma gratitude et ma reconnaissance éternelle. Puisses-tu vivre éternellement.

Monsieur Habib « Ben Mohamed Ben Said Ben Ali Ben Massoud » DOGHRI et feu Madame DOGHRI Habiba,

Pour avoir toujours cru en moi, pour toutes vos prières, pour tous ces magnifiques souvenirs d'enfance que j'ai gardés de vous, pour toutes ces fois où vous avez sermonné mon père quand il était trop sévère avec moi.

Il m'est difficile en quelques lignes d'exprimer toute la reconnaissance et l'amour que je vous porte. Tu me manques Mima.

À mon petit frère,

Monsieur DOGHRI Mehdi (alias Rass « etofeha »),

Au fil des années, ton humour est un remède à tous les maux sur terre et tes caprices me manqueraient presque. Pour toutes les fois où tu m'as soutenu, pour toutes les fois où tu as pris ma défense contre les parents, pour toutes ces fois où tu ne m'as pas laissé tomber et pour tous ces moments de complicités qu'on a pu partager. Merci à toi.

À mes amis,

Monsieur CONDET Ansoumane (alias « Mon gars sur »),

Merci à toi pour toutes ces fois où tu as été là, pour l'aide toute l'aide et le soutien que tu m'as apporté au fil des années et pour tout le fric que tu m'as fait économiser. Tu es sans aucun doute le gars le plus courageux et tenace que je connaisse. Je te souhaite pleins de réussites dans ta vie et bon courage pour tes projets à venir.

Monsieur DESBORDES Corentin (alias « Titi »),

S'il y a une chose de sûre, c'est que sans toi mes années d'étudiant auraient été très monotones. Merci à toi pour tous ces moments partagés et pour toutes ces fois où j'ai pu compter sur le soutien d'un ami tel que toi. Je te souhaite de réaliser tous tes rêves et de trouver ta pépette un jour.

Monsieur BARBAN François (alias « Banban »),

Pour m'avoir fait découvrir le « brie du ghetto », pour ces matchs de Handball qu'on a regardé ensemble, pour toutes ces parties d'échecs et de Clash Royal qu'on a pu jouer dans les amphis et pour toutes les fois où a pu rire ensemble je te dis sincèrement merci. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Alexia.

Monsieur BARBAN Martin (alias « Tintin »),

Tu es très certainement le plus insondable des mystères. Pour toute la malbouffe qu'on a partagée, tous ces épisodes de GoT qu'on a pu regarder ensemble, pour tous les dimanches Netflix & Chill qu'on a passé ensemble et pour ton t-shirt Popeye je te remercie. Tu nous enterreras tous.

Madame NAU Anne-Alexandra,

Merci à toi pour toute ta gentillesse, ta générosité, tes conseils, tes bons plans, tes mises en garde, tes cours, tes fiches de révision et pour ton amitié. Je te souhaite bon courage pour tes projets futurs et j'espère pouvoir toujours te garder parmi mes amis proches.

Madame LACROIX Marine,

Je te remercie pour toutes les fois où tu as su me remonter le moral en PACES. Tu as toujours su être une écoute attentive quand j'en avais besoin et je t'en suis reconnaissant.

Messieurs CRETON Pierre-Marie et FOLLY-ADJON William,

Ma Dream-Team pour les rattrapages. Parce que vous ne m'avez jamais laissé être le seul à aller aux rattrapages je vous dis un grand merci. Nos petites séances de révisions vont me manquer.

Je dédie cette thèse à mes parents,

DOGHRI Lassaad (alias « 3am Lass »), mon père, ma banque, mon modèle dans la vie,

Je n'ai pas souvenir d'avoir réussi quelque chose dans ma vie sans que tu n'y sois pour quelque chose. Pour ton amour, ta patience, ta rigueur, ton sens de l'éthique et ton intelligence je t'ai toujours admiré. Merci à toi pour avoir cru en moi, pour m'avoir soutenu, pour tous tes sacrifices, pour m'avoir transmis ta passion et tes valeurs. J'espère pouvoir t'égaliser un jour. Je t'aime Papa.

DOGHRI Leila (alias « 9oul lel bouk ya3tik flouss ena ma3andich »), ma mère et la femme de ma vie,

Tu as cru en moi dans les moments où je ne croyais plus en moi-même. Merci pour tout ton amour, pour tout ton soutien, pour tous tes sacrifices, pour tes conseils et pour m'avoir appris la valeur du travail. Puisses-tu vivre à tout jamais dans mon cœur. Je t'aime Maman.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants	4
Remerciements	7
Droits d'auteurs	11
Table des matières	12
Table des illustrations	14
Table des tableaux	17
Liste des abréviations	18
Introduction	19
Généralités	20
I. Généralités sur l'amoxicilline	20
1. Pharmacodynamie.....	20
2. Pharmacocinétique	20
3. Indications de l'amoxicilline	21
4. Posologie	22
5. Mode d'administration.....	25
II. L'Amoxicilline en réanimation	26
1. Conduite de l'antibiothérapie	26
2. Les caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients en réanimation	27
III. Généralités sur les cristalluries	28
1. Les cristalluries médicamenteuses.....	28
2. Les cristalluries sous amoxicilline :	32
IV. Épidémiologie des cristalluries sous amoxicilline :	33
1. Une complication émergente [21]	33
2. Rapport d'enquête de l'ANSM [1]	34
V. Les scores de gravité et de défaillance d'organes	36
3. L'Indice de Gravité Simplifié ou Score IGS2 :	37
4. Score de défaillance d'organes : SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).....	38
Méthodologie	39
I. Population d'étude	39
1. Identification des « cas ».....	39
2. Identification des « témoins ».....	39
II. Critères d'appariement	39
III. Paramètres recueillis	40
IV. Statistiques	40
Résultats	41
I. La population d'étude	41
II. Les cas	42

III. Les témoins	52
IV. Caractéristiques et modalités de survenue des cristalluries	58
V. Potentiels facteurs explicatifs	60
Discussion	62
I. Caractéristiques de l'insuffisance rénale lors d'une cristallurie	62
II. Les facteurs favorisant les cristalluries	64
III. Limites de l'étude menée	65
Conclusion.....	66
Références bibliographiques	67
Annexe : Modèle de la fiche de recueil des données	69
Serment De Galien	72

Table des illustrations

Figure 1 : Golding Bird (1814 - 1854), peinture à l'huile d'Alexander Craig 1840 Wellcome Collection®	19
Figure 2 : Amoxicilline sodique (forme liquide) Figure 3 : Amoxicilline tri-hydratée (forme solide)	20
Figure 4 : Vue d'ensemble du dépôt de cristaux dans les différents compartiments du rein et des segments du néphron [12].....	29
Figure 5 : Échantillon d'urine prélevé chez un patient souffrant de cristallurie sous Amoxicilline [13]	31
Figure 6 : Cristaux d'amoxicilline observés par spectrophotométrie à infra-rouge [13]	33
Figure 7 : Score IGS II d'après Le Gall et al. [19]	37
Figure 8 : Méthode de calcul du Score SOFA d'après Vincent JL et al. [20]	38
Figure 9 : Diagramme de flux représentant le processus de sélection des patients	42
Figure 10 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 1 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	44
Figure 11 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 1 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	44
Figure 12 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 2 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	45
Figure 13 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 2 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	45
Figure 14 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 3 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	46

Figure 15 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 3 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	46
Figure 16 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 4 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	47
Figure 17 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 4 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	47
Figure 18 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 5 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	48
Figure 19 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 5 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	48
Figure 20 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 6 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	49
Figure 21 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 6 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	49
Figure 22 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 7 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	50
Figure 23 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 7 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les	

interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	50
Figure 24 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du témoin 5 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	54
Figure 25 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du témoin 5 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	54
Figure 26 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du témoin 9 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	55
Figure 27 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du témoin 9 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	55
Figure 28 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du témoin 12 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	56
Figure 29 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du témoin 12 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	56
Figure 30 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du témoin 13 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	57
Figure 31 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du témoin 12 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.....	57

Table des tableaux

Tableau 1 : Les indications de l'Amoxicilline chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg [6]....	22
Tableau 2 : Les indications de l'Amoxicilline chez les nourrissons de plus de 3 mois et les enfants de moins de 40 kg [6]	23
Tableau 3 : Les indications de l'Amoxicilline chez les nouveau-nés de moins e 4 kg et les nourrissons de moins de 3 mois [6].....	24
Tableau 4 : Les indications de l'Amoxicilline chez les nouveau-nés et prématurés de moins de 4 kg [6].....	24
Tableau 5 : Les indications de l'Amoxicilline chez les patients en insuffisance rénale [6].....	25
Tableau 6 : Les indications de l'Amoxicilline chez les patients sous dialyse [6]	25
Tableau 7 : Les paramètres des patients du groupe des cas au moment de leurs admissions dans le service de réanimation.....	43
Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques démographiques et des paramètres cliniques et biologiques observés dans les groupes de patients cas et témoins aux moments de leurs admissions dans le service de réanimation	53
Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques et modalités de survenue des insuffisances rénales dans les groupes des patients cas et celui des patients témoins.....	59
Tableau 10 : Comparaison des molécules administrées aux patients des groupes des cas et des témoins et leurs dosages.....	61

Liste des abréviations

IM : Intra-Musculaire

IV : Intra-vasculaire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

IGS : Indice de Gravité Simplifié

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

APACHE : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

HTA : HyperTension Artérielle

AOMI : Artériopathie Oblitérante du Membre Inférieur

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

SC : Surface Corporelle

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

KDIGO : Kidney Disease Improvement Global Outcome

Cmin : Concentration minimale

fCmin : Concentration minimale de la forme libre

Introduction

La présence de cristaux dans les urines est un phénomène connu depuis longtemps. En effet, ce phénomène fut décrit pour la première fois en 1842 par le médecin britannique Golding Bird dans sa publication *Urinary deposits*. Il y décrivait alors pour la première fois la présence dans les urines du patient de cristaux d'oxalate de calcium. On sait depuis plus 70 ans que certains médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale liée à la précipitation intra-tubulaire de cristaux médicamenteux.

Même si les cristalluries médicamenteuses sont peu fréquentes, si l'on en juge par le faible nombre de cas publiés dans la littérature, le rôle des médicaments dans la survenue des cristalluries est certainement sous-estimé. Les raisons principales sont liées à la difficulté d'identification des cristaux, à la complexité de leur analyse et à la sous-notification de cet effet indésirable médicamenteux auprès des structures de pharmacovigilance [1].

La présence de cristaux ou d'agrégats cristallins dans les urines ne constitue pas, par elle-même, un phénomène pathologique. Néanmoins, lorsque le nombre d'agrégats atteint un seuil critique, le risque potentiel de complications rénales apparaît. En effet, ces cristaux une fois formés peuvent léser les cellules des tubules rénaux voire obstruer les voies urinaires et provoquer ainsi une insuffisance rénale aiguë. Ce risque de complication devrait inciter à mieux reconnaître les cristalluries pour les signaler de manière plus systématique auprès des structures de pharmacovigilance. Parmi les antibiotiques les plus pourvoyeurs de cristalluries, figurent les quinolones et l'amoxicilline à fortes doses [10].

Après quelques pages de généralités sur l'Amoxicilline et les cristalluries, nous ferons un état des lieux épidémiologique des cristalluries sous Amoxicilline en France. Par la suite, nous décrirons une étude rétrospective menée sur des patients hospitalisés en Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges afin de décrire les caractéristiques l'insuffisance rénale secondaire aux cristalluries et les facteurs pouvant favoriser la survenue de cet effet indésirable.



Figure 1 : Golding Bird (1814 - 1854), peinture à l'huile d'Alexander Craig 1840 Wellcome Collection®

Généralités

I. Généralités sur l'amoxicilline

1. Pharmacodynamie

De la famille des bêtalactamines, l'amoxicilline est l'antibiotique de référence de la classe des pénicillines. Son effet bactéricide agit par inhibition de la synthèse de la paroi des bactéries. En effet, l'amoxicilline empêche la synthèse du peptidoglycane (polymère majeur de la paroi bactérienne) par inhibition de la transpeptidation.

L'amoxicilline existe sous deux formes sur le marché des médicaments :

- L'amoxicilline sodique : principe actif des spécialités injectables (IM/IV)
- L'amoxicilline tri-hydratée : principe actif des spécialités per os.

Cette étude ne concerne que la forme injectable de l'amoxicilline (l'amoxicilline sodique).

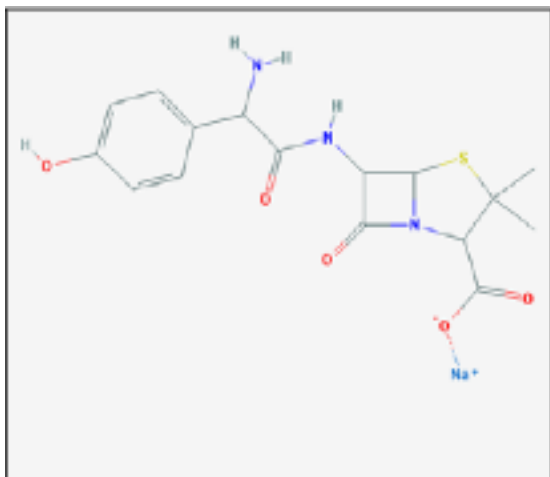


Figure 2 : Amoxicilline sodique (forme liquide)

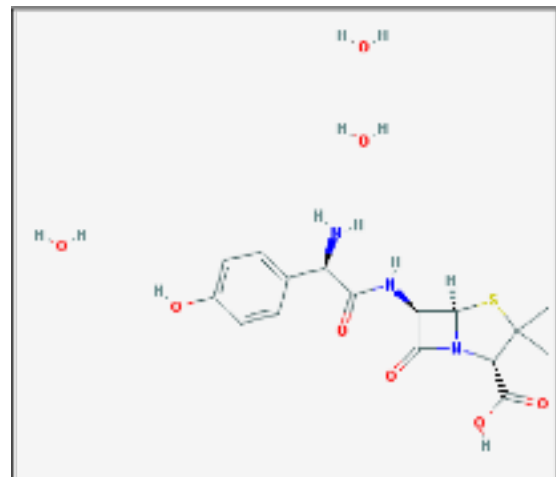


Figure 3 : Amoxicilline tri-hydratée (forme solide)

Extraits du Rapport d'expertise du Comité technique de pharmacovigilance du 12/09/2017 – ANSM [1]

2. Pharmacocinétique

Le pic sérique est atteint en une minute lors d'une injection IV rapide d'amoxicilline. Ce pic sera en moyenne de 187 µg/ml pour une dose injectée de 1 g et de 111 µg/ml pour une dose injectée de 500 mg. Au-delà de 30 minutes après l'injection, on note que la concentration sérique en amoxicilline pour une dose injectée de 1 g devient deux fois plus importante que pour une dose injectée de 500 mg. Ces concentrations vont par la suite rapidement diminuer au cours des 6 heures qui suivent l'injection jusqu'à atteindre des taux inférieurs à 1 µg/ml.

Son taux de liaison aux protéines plasmatiques étant de 17% et son élimination étant majoritairement urinaire, 70 à 80% de l'amoxicilline injectée est éliminée sous forme inchangée dans les urines tandis que 10 à 20% est métabolisée en acide pénicilloïque (également excrété dans les urines) et 5 à 10% est éliminée sous forme inchangée par la bile. Ainsi, la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) de l'amoxicilline va fortement dépendre de la fonction rénale du patient ayant reçu l'injection :

- $T_{1/2}$ = 1 heure chez un patient dont la fonction rénale est considérée comme étant normale
- $T_{1/2}$ = 16 heures chez un patient anurique
- $T_{1/2}$ = 3,6 heures chez un patient hémodialysé

Chez le patient insuffisant rénal, la dose devra être adaptée en fonction du degré d'insuffisance rénale. Il en est de même chez le patient hémodialysé.

L'excrétion rénale d'amoxicilline va également dépendre du pH urinaire. Ainsi, si les urines sont alcalines, seule 32% de l'amoxicilline injectée sera excrétée sous forme inchangée dans les urines [3] [4] [5].

3. Indications de l'amoxicilline

L'amoxicilline est destinée au traitement des infections bactériennes sensibles à son action pharmacologique chez l'enfant et l'adulte :

- Les infections ORL sévères
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique
- Pneumonie communautaire
- Cystite aiguë
- Abscess dentaire sévère avec cellulite
- Infections articulaires sur prothèses
- Maladie de Lyme
- Méningite bactérienne
- Endocardite infectieuse
- Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections précédemment citées.

L'amoxicilline sous sa forme sodique est également indiquée dans la prophylaxie des endocardites infectieuses [6].

4. Posologie

Quelle que soit l'indication, le prescripteur doit tenir compte de l'âge, du poids et de la fonction rénale du malade. De même, la dose d'amoxicilline à administrer au patient dépend également du niveau de sensibilité probable du germe pathogène, et donc de la concentration minimale inhibitrice nécessaire au traitement de l'infection ainsi que de la sévérité de l'infection et de sa localisation.

La durée de traitement sera quant à elle fonction de l'efficacité du traitement ainsi que du type d'infection. Elle devra néanmoins être la plus courte possible. Les tableaux suivants présentent les différentes posologies de l'Amoxicilline en fonction de l'indication :

Tableau 1 : Les indications de l'Amoxicilline chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg [6]

Indication	Dose
Infections ORL sévères	750 mg à 2 g toutes les 8 heures, ou 2 g toutes les 12 heures, au maximum 12 g/jour
Exacerbations aiguës de bronchite chronique	
Pneumonie communautaire	
Cystite aiguë	
Pyélonéphrite aiguë	
Abcès dentaire sévère avec cellulite	
Infections articulaires sur prothèses	750 mg à 2 g toutes les 8 heures, ou 2 g toutes les 12 heures, au maximum 12 g/jour
Prophylaxie de l'endocardite	Une dose unique de 2 g 30 à 60 minutes avant l'intervention
Traitement de l'endocardite	1 g à 2 g toutes les 4 à 6 heures, au maximum 12 g/jour
Méningite bactérienne	1 g à 2 g toutes les 4 à 6 heures, au maximum 12 g/jour
Maladie de Lyme	Phase tardive (atteinte systémique) : 2 g toutes les 8 heures
Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées en rubrique Indications	1 g à 2 g toutes les 4, 6 ou 8 heures, au maximum 12 g/jour

Tableau 2 : Les indications de l'Amoxicilline chez les nourrissons de plus de 3 mois et les enfants de moins de 40 kg [6]

Indication	Dose
Infections ORL sévères	20 à 200 mg/kg/jour administrés en 2 à 4 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion
Pneumonie communautaire	
Cystite aiguë	
Pyélonéphrite aiguë	
Abcès dentaire sévère avec cellulite	
Prophylaxie de l'endocardite	50 mg/kg en une dose unique 30 à 60 minutes avant l'intervention
Traitement de l'endocardite	200 mg/kg/jour en 3 à 4 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion
Méningite bactérienne	100 à 200 mg/kg/jour en 3 à 4 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion
Maladie de Lyme	Phase précoce : 25 à 50 mg/kg/jour en trois prises pendant 10 jours (10 à 21 jours). Phase tardive (atteinte systémique) : 50 mg/kg/jour en trois prises.
Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées en rubrique Indications	50 à 150 mg/kg/jour administré en 3 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion

Tableau 3 : Les indications de l'Amoxicilline chez les nouveau-nés de moins e 4 kg et les nourrissons de moins de 3 mois [6]

Indication	Dose
Pour la plupart des infections	Dose quotidienne usuelle de 20 à 150 mg/kg/jour administrée en 3 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion
Traitement de l'endocardite	150 mg/kg/jour administrés en trois doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion
Méningite bactérienne	150 mg/kg/jour administrés en trois prises
Maladie de Lyme	Phase précoce : 25 à 50 mg/kg/jour en 3 prises pendant 10 jours (10 à 21 jours). Phase tardive (atteinte systémique) : 50 mg/kg/jour en trois prises.
Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées en rubrique Indications	Dose quotidienne usuelle de 50 à 150 mg/kg/jour administrée en 3 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion

Tableau 4 : Les indications de l'Amoxicilline chez les nouveau-nés et prématurés de moins de 4 kg [6]

Indication	Dose
Pour la plupart des infections	Dose quotidienne usuelle de 20 à 100 mg/kg/jour administrée en 2 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion
Traitement de l'endocardite	100 mg/kg/jour administrés en deux prises
Méningite bactérienne	100 mg/kg/jour administrés en deux prises
Maladie de Lyme	Phase précoce : 25 à 50 mg/kg/jour en deux prises pendant 10 jours (10 à 21 jours). Phase tardive (atteinte systémique) : 50 mg/kg/jour en deux prises.
Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées en rubrique Indications	Dose quotidienne usuelle de 50 à 100 mg/kg/jour administrée en 2 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion

Tableau 5 : Les indications de l'Amoxicilline chez les patients en insuffisance rénale [6]

DFG (ml/min)	Adultes et enfants ≥ 40 kg		Enfants < 40 kg	
	Voie IV	Voie IM	Voie IV	Voie IM
> à 30	Aucune adaptation	Aucune adaptation	Aucune adaptation	Aucune adaptation
10 à 30	1 g immédiatement, puis 500 mg à 1 g deux fois par jour	500 mg toutes les 12 heures	25 mg/kg deux fois par jour	15 mg/kg toutes les 12 heures
< à 10	1 g immédiatement, puis 500 mg/jour	500 mg/jour en une seule prise	25 mg/kg/jour en une seule prise	15 mg/kg/jour en une seule prise

Tableau 6 : Les indications de l'Amoxicilline chez les patients sous dialyse [6]

Hémodialyse		Dialyse péritonéale	
Voie IV	Voie IM	Voie IV	Voie IM
Adultes et enfants ≥ 40 kg			
1 g en fin de dialyse, puis 500 mg toutes les 24 heures	500 mg en cours de dialyse, 500 mg en fin de dialyse, puis 500 mg toutes les 24 heures	1 g immédiatement, puis 500 mg/jour	500 mg/jour en une seule fois
Enfants < 40 kg			
25 mg/kg immédiatement et 12,5 mg/kg en fin de dialyse, puis 25 mg/kg/jour	15 mg/kg pendant et en fin de dialyse, puis 15 mg/kg toutes les 24 heures	25 mg/kg/jour en une seule prise	15 mg/kg/jour en une seule prise

5. Mode d'administration

La voie IV (injection rapide ou perfusion) reste la voie recommandée et la mieux adaptée pour l'amoxicilline sodique. Pour les doses curatives, il sera préférable d'avoir recours à la perfusion IV lente, l'IV rapide étant plus adaptée à des doses prophylactiques [6].

L'administration IM sera quant à elle envisageable uniquement si la voie IV est inenvisageable ou inappropriée chez le patient [6].

II. L'Amoxicilline en réanimation

1. Conduite de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie est généralement prescrite initialement sans avoir encore à disposition l'identification de la bactérie responsable du tableau infectieux. L'antibiothérapie probabiliste correspond à la prescription d'un antibiotique avant de connaître la bactérie responsable de l'infection et sa sensibilité aux antibiotiques, en se basant sur les données épidémiologiques locales. Le clinicien doit donc tenir compte du foyer d'infection mais peut également s'appuyer sur un examen microscopique à l'état frais après coloration de l'échantillon biologique prélevé qui peut permettre de caractériser morphologiquement la bactérie incriminée et orienter ainsi l'antibiothérapie initiale. Les résultats des cultures permettent secondairement de confirmer le choix de l'antibiothérapie initiale ou de l'ajuster en fonction de l'antibiogramme en privilégiant une réduction du spectre d'activité de l'antibiothérapie chaque fois que possible [7].

L'antibiothérapie doit être débutée avant d'obtenir les résultats des cultures afin d'éviter tout retard de traitement de l'infection, a fortiori si elle se complique d'une défaillance d'organe (sepsis). La précocité du traitement est un facteur pronostique majeur des infections graves (choc septique par exemple), d'où une surmortalité en cas de retard au démarrage de l'antibiothérapie ou d'antibiothérapie initiale inadaptée. On comprend alors l'intérêt de l'antibiothérapie probabiliste dans la prise en charge de certaines infections [7].

Le clinicien doit également prendre en compte les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antibiotique choisi au moment de prescrire afin d'établir le schéma posologique adéquat et ainsi optimiser le traitement. L'efficacité des bêtalactamines étant dépendante du temps d'exposition de la bactérie à l'antibiotique, on préfère administrer l'Amoxicilline par injections intraveineuses lentes et de manière répétée au cours de la journée. De plus, la sensibilité du germe aux antibiotiques n'étant pas toujours connue au moment de la prescription, l'utilisation de doses élevées permet d'être efficace même en cas de sensibilité diminuée à l'antibiotique choisi [7].

L'antibiothérapie probabiliste n'est donc pas une prescription « à l'aveugle » mais la synthèse de l'ensemble des éléments décisionnels précédemment évoqués. Elle est modifiée si nécessaire dès que la bactérie responsable de l'infection est identifiée. Ainsi, c'est dans ce cadre que l'Amoxicilline entre dans les stratégies thérapeutiques en réanimation pour les indications suivantes [8] :

- Méningites infectieuses communautaires : l'hospitalisation sera de rigueur en cas d'état de choc, de signes de localisation et/ou de troubles graves de la conscience avec un Score de Glasgow < 8. L'amoxicilline sera quant à elle prescrite dans les cas suivants :

- Examen direct du LCR positif mettant en évidence un Bacille Gram+ (suspicion de listériose) → Amoxicilline (200 mg/kg/j) associée à la Gentamicine
- Examen direct négatif avec des arguments en faveur d'une listériose (terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhobencéphalique) → Amoxicilline (200 mg/kg/j) associée à la Gentamicine et à la Ceftriaxone ou au Céfotaxime.
- Endocardites infectieuses :
 - Bactéries du genre *Streptococcus* des sphères orale ou digestive :
 - Si sensible à la pénicilline → Amoxicilline en 100 à 200 mg/kg/j en 4 à 6 fois/j pendant 4 semaines ou pendant 2 semaines si associé à la Gentamicine (3 mg/kg/j en une fois/j) ou la Netilmicine (4 à 5 mg/kg/j en une fois/j)
 - Si relativement résistant à la pénicilline → Amoxicilline en 200 mg/kg/j en 4 à 6 fois/j pendant 4 semaines en association à la Gentamicine (3 mg/kg/j en une fois/j) pendant 2 semaines
 - Bactéries du genre *Enterococcus* sensibles à la Bêtalactamine et à la Gentamicine → Amoxicilline à 200 mg/kg/j en 4 à 6 fois/j pendant 4 à 6 semaines associée à la Gentamicine (3 mg/kg/j en une fois/j) pendant 2 à 6 semaines

Il est à noter que les doses et posologies que l'on vient d'annoncer sont indiquées chez des patients dont les fonctions rénales sont normales et sans acidité au niveau des urines.

L'augmentation des résistances bactériennes au cours des dernières décennies nécessite toutefois la réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste initiale à la lueur de l'antibiogramme (en général dans les 2 à 3 jours suivant le prélèvement initial). En cas de traitement long, une seconde évaluation de l'antibiothérapie est effectuée aux alentours du dixième jour de traitement en fonction de la réponse clinique et biologique [7].

2. Les caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients en réanimation

Une partie non négligeable des échecs des thérapeutiques antibiotiques en réanimation est due à des modifications de la pharmacocinétique des malades. Les patients hospitalisés en réanimation ont des caractéristiques particulières qui modifient la pharmacocinétique des antibiotiques en raison notamment d'un volume de distribution augmenté, d'une altération fréquente de la fonction rénale et hépatique, et du recours à l'épuration extra-rénale quelle qu'en soit la modalité (hémodialyse intermittente ou hémofiltration continue) [23].

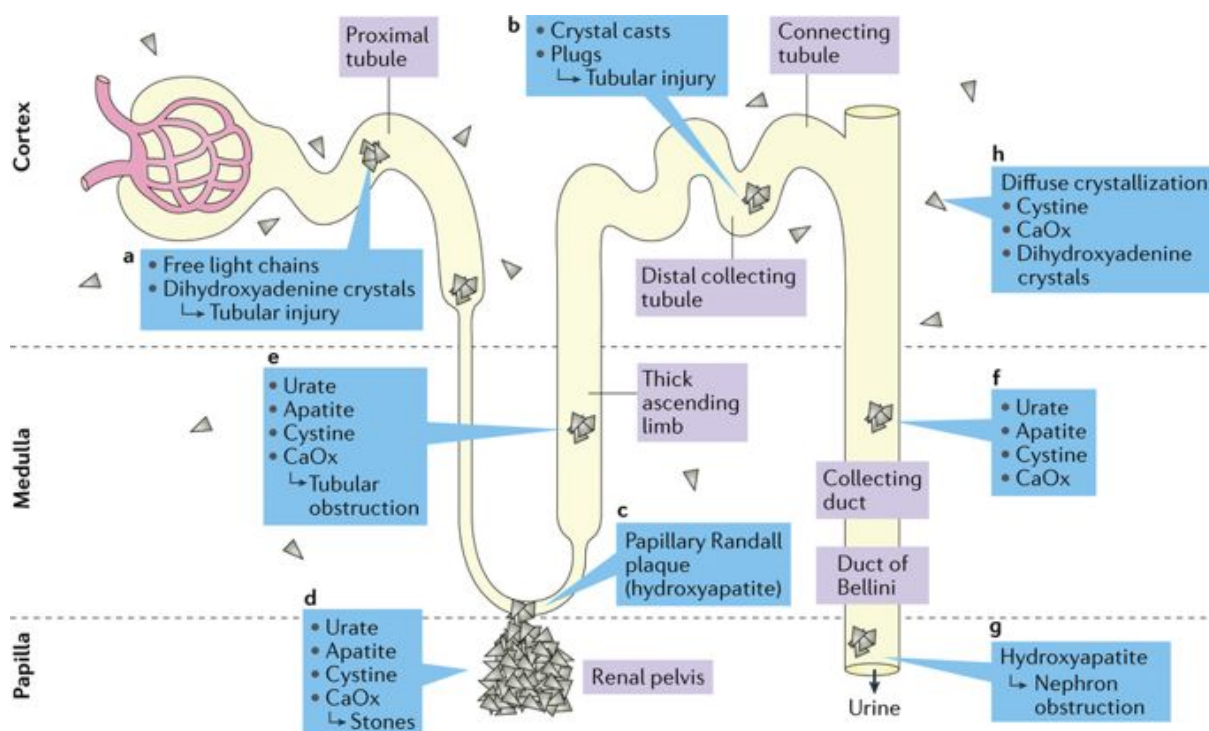
L'augmentation du volume de distribution des médicaments administrés induit une baisse de leurs concentrations par dilution s'ils sont utilisés aux posologies usuelles. Puisque la concentration résiduelle en antibiotique au site infectieux doit être constamment 4 à 6 fois supérieure à la CMI de la bactérie responsable de l'infection, l'augmentation du volume de distribution expose au risque de sous-dosage de l'antibiotique et d'inefficacité thérapeutique [23].

Un deuxième facteur entre en jeu dans la variabilité pharmacocinétique chez les patients en réanimation. Il s'agit de la modification de la vitesse d'élimination des médicaments qui peut se faire dans les deux sens. En cas d'insuffisance fonctionnelle touchant un organe majoritairement impliqué dans l'élimination d'un antibiotique le foie ou les reins le plus souvent (l'Amoxicilline étant essentiellement excrétée par les reins), la vitesse d'élimination de ce dernier s'en trouve réduite, parfois de manière importante, et l'antibiotique s'accumule dans l'organisme exposant le malade à un risque de surdosage. À l'inverse, cette vitesse d'élimination peut être artificiellement augmentée suite à des modifications de l'état hémodynamique du patient ou en cas de recours à certaines techniques d'épuration extra-rénale en cas d'antibiotique dialysable (ce qui est le cas de l'Amoxicilline). L'antibiotique est alors éliminé beaucoup trop rapidement et sa concentration au site infectieux peut rapidement passer en dessous du seuil minimal nécessaire afin de pouvoir inhiber efficacement le développement de l'infection [23].

III. Généralités sur les cristalluries

1. Les cristalluries médicamenteuses

La cristallurie est le signe de la sursaturation des urines en substance potentiellement cristallisables et pouvant engendrer une lithiase et/ou une altération de la fonction rénale. La lithiase peut survenir de manière très rapide et est alors la résultante de l'agrégation des cristaux. Cette dernière peut engendrer des particules de plusieurs centaines de microns en un laps de temps inférieur au temps de passage de l'urine à travers le rein. Ces cristaux et agrégats sont de formes très irrégulières et anguleuse ce qui les rend susceptibles d'être retenus à différents niveau des reins (segments terminaux des néphrons et sur l'épithélium papillaire) et des cavités excrétrices. L'accumulation des agrégats et cristaux en amont les uns des autres va conduire à la formation d'un bouchon cristallin qui devient alors le point de départ d'un processus lithiasique [9] [10] [11]. Tout cela est représenté dans la Figure 4.



Nature Reviews | Nephrology

Figure 4 : Vue d'ensemble du dépôt de cristaux dans les différents compartiments du rein et des segments du néphron [12]

La survenue d'une cristallurie dépend principalement de deux facteurs qui sont la concentration urinaire de la substance incriminée et le pH urinaire. En effet, la pression et la température étant considérées comme constantes dans les urines, le pH urinaire et la concentration d'une substance sont les seuls paramètres influençant la solubilité de la substance [9] [10].

Le tractus urinaire va réguler le pH des urines. Les tubules proximaux sont les premiers à agir en acidifiant les urines. Vient ensuite une régulation plus précise de la composition électrolytique et acido-basique par les tubes distaux et collecteurs via la réabsorption des ions Na^+ et la sécrétion des ions K^+ et H^+ . Tout cela est régulé par les sécrétions d'aldostérone et le métabolisme de la glutamine au niveau des cellules tubulaires [9] [10] [11].

La survenue de la cristallurie dépend principalement de la composition ionique et du pH de l'urine. Néanmoins, trois antibiotiques sont responsables d'une très grande proportion des cristalluries [10] :

- La Ciprofloxacine (et autres quinolones de manière générale)
- La Ceftriaxone
- L'Amoxicilline.

La probabilité de survenue d'une cristallurie est augmentée en cas de [9] [10] :

- Traitement à fortes doses

- Longues durées de traitement
- Diurèse diminuée
- pH urinaire (s'il est augmenté pour la Ciprofloxacin et si il est diminué pour l'Amoxicilline)
- La présence de certains minéraux en abondance (la cristallurie sous Ceftriaxone est Ca^{2+} -dépendante)
- Administration par IV courte
- Association à d'autres substances néphrotoxiques telles les aminosides, l'Aciclovir, la Valaciclovir, les produits de contraste, les AINS ou encore la Vancomycine.

Paradoxalement, l'insuffisance rénale chronique peut-être un facteur protecteur car elle ralentit l'excrétion de la molécule incriminée et empêche par conséquent son accumulation au niveau des voies urinaires [10].

Le délai d'apparition des premiers signes d'une cristallurie dépend de la molécule incriminée ainsi que du schéma posologique et des doses administrées. Cela peut survenir très rapidement et ce délai varie de quelques heures à quelques jours après le début du traitement. Quelle que soit la molécule mise en cause, le patient développera toujours une insuffisance rénale aiguë qui sera le plus souvent accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants [1] :

- Hématurie macroscopique avec des urines troubles et d'aspect granuleux (Figure 5)
- Oligurie (voire anurie)
- Douleurs (abdominales, lombaire et/ou mictionnelles)
- Augmentation de la créatinémie
- Dilatation des cavités excrétrices

En revanche, la cristallurie ne provoque jamais de calculs dans les voies urinaires.



Figure 5 : Échantillon d'urine prélevé chez un patient souffrant de cristallurie sous Amoxicilline [13]

Le diagnostic de cristallurie repose principalement sur les signes urinaires précédemment cités. La créatinémie peut rapidement augmenter de manière très importante ($> 900 \mu\text{mol/l}$ dans certains cas). L'échographie peut montrer une dilatation des voies urinaires intra-rénales. La seule méthode diagnostique de référence reste l'observation des cristaux par spectrophotométrie infra-rouge sur urines fraîches. La forme des cristaux dépend de la substance qui les compose. Cette méthode est cependant peu employée car elle est difficile à mettre en pratique en routine. En effet, les urines fraîches doivent être observées dans un délai deux heures après leur excrétion et le transport doit s'effectuer dans un intervalle de températures compris entre 20 et 37°C. De plus, l'analyse des cristaux doit avoir lieu dans un laboratoire de référence [14].

En règle générale, l'arrêt de l'antibiotique en cause associé à une bonne hydratation du patient suffisent à traiter la cristallurie. Des mesures complémentaires en fonction de la substance incriminée peuvent permettre d'accélérer la récupération d'une fonction rénale et de la diurèse [9] :

- Dans le cas de la Ciprofloxacine : acidification des urines
- Dans le cas de la Ceftriaxone : administration de citrate
- Dans le cas de l'Amoxicilline : alcalinisation des urines.

Néanmoins, une épuration extra-rénale peut s'avérer nécessaire dans 22% des cas selon une étude de l'ANSM de 2017 [1].

L'évolution de l'insuffisance rénale aiguë est en générale favorable. Les patients ne gardent pas de séquelles suite à cet effet indésirable et le délai de récupération totale de la fonction rénale est de 10 jours en moyenne tandis que la diurèse reprend dans les heures suivant l'arrêt de la molécule en cause [1].

Certaines mesures préventives peuvent être mises en place afin d'éviter la survenue d'une cristallurie lorsque l'on débute un traitement par Ciprofloxacine, Amoxicilline ou Ceftriaxone à fortes doses ou lorsque l'on réintroduit ces molécules en cas d'antécédents de cristallurie [1] :

- Le maintien d'un bon état d'hydratation chez le patient
- La surveillance des signes de l'insuffisance rénale aiguë (hématurie, oligurie, hypercréatinémie)
- L'administration par IV lente (sur 30 minutes)
- L'administration de doses minimales efficaces (différentes en fonction de l'indication)
- L'espacement des prises si possible
- Éviter au maximum l'association de molécules néphrotoxiques
- Surveillance de l'évolution du pH urinaire et alcalinisation des urines si nécessaire.

2. Les cristalluries sous amoxicilline :

Les cristaux incriminés ici sont des cristaux d'amoxicilline tri-hydratée souvent de grandes tailles et disposés en tous sens de manière isolée ou regroupés en « branches de genêts ». Ils ressemblent à de fines baguettes et sont incolores (Figure 5) [14].



Figure 6 : Cristaux d'amoxicilline observés par spectrophotométrie à infra-rouge [13]

C'est donc la sursaturation des urines en amoxicilline qui sera responsable de la formation de ces cristaux. Cette sursaturation sera favorisée par une faible diurèse, une posologie trop importante ou un pH urinaire acide. Ainsi, les cristaux d'amoxicilline formés lors d'une infection à germe urésique (infections à *K. pneumoniae* ou à *S. aureus* par exemple) seront nettement plus solubles [16] [17].

La cristallurie sous amoxicilline se traite le plus souvent par l'arrêt de l'antibiotique, une réhydratation du patient et une alcalinisation des urines. Cela suffit à traiter l'effet indésirable en 3 à 24 heures [14]. L'amoxicilline pourra être réintroduite après rétablissement de la fonction rénale en augmentant les doses par pallier via des administrations par IV lente et en maintenant la surveillance de la diurèse et de la créatinémie.

IV. Épidémiologie des cristalluries sous amoxicilline :

1. Une complication émergente [21]

Il existe peu d'études traitant de l'épidémiologie des cristalluries, la littérature sur ce sujet étant principalement basée sur des études de cas. Néanmoins, même si la survenue de cet effet indésirable reste un événement rare, on constate depuis 2010 que la tendance est en faveur de l'augmentation du nombre de cristalluries induites par l'amoxicilline à fortes doses (8 g/jour ou plus sur une durée d'au moins 48 heures) rapportés dans la littérature. V. Zeller et al. [21] ont rapporté dans une étude de cohorte menée sur 228 patients ayant reçu de

l'amoxicilline à fortes doses entre Septembre 2004 et Septembre 2014 une prévalence de la cristallurie sous amoxicilline inférieure à un patient par an alors que celle-ci a augmenté à 10 patients sur 58 (soit 18% des cas) ayant reçu plus de 8 g/jour d'amoxicilline entre le 1^{er} Septembre 2014 et le 31 Octobre 2015. Le délai médian d'apparition des premiers signes était de 15 jours (avec des extrêmes allant de 1 à 27 jours) après le début des injections d'amoxicilline tandis que l'insuffisance rénale aiguë s'installait dans un délai de 3 jours maximum avec des créatinémies pouvant atteindre 728 $\mu\text{mol/l}$ [21]. Par l'intermédiaire d'un arrêt de l'amoxicilline, d'une réhydratation et de l'alcalinisation des urines, l'ensemble des patients récupéraient une diurèse et une fonction rénale normales dans un délai allant de 1 à 24 jours (la médiane étant à 13 jours) [21].

La nette augmentation du nombre de cas de cristalluries sans qu'il n'y ait de changements dans les recommandations et les modalités de prescriptions conduit les auteurs à évoquer que la hausse de la concentration urinaire en amoxicilline pourrait être liée à la méthode de fabrication de la molécule active ou à une interaction avec un autre médicament [21].

2. Rapport d'enquête de l'ANSM [1]

Parallèlement à l'étude précédemment citée, plusieurs CRPV (Centre Régional de PharmacoVigilance) ont rapporté entre 2014 et 2015 d'autres cas de cristalluries à la suite d'une administration d'Amoxicilline sodique. Par la suite, le pôle anti-infectieux de l'ANSM a présenté en Octobre 2015 les données des laboratoires GSK[®], PANPHARMA[®], MYLAN[®] et SANDOZ[®] concernant l'amoxicilline sodique (qu'elle soit ou non associée à l'Acide clavulanique). On peut y lire qu'en plus du fait que l'Amoxicilline sodique produite est d'une qualité conforme à la Pharmacopée européenne, aucune modification pouvant influencer sur la qualité du produit fini n'a eu lieu. Par ailleurs, le pôle anti-infectieux de l'ANSM note que les médicaments à base d'Amoxicilline sodique qui sont produits ne contiennent aucun excipient et que les procédés de fabrication n'influent en aucun cas sur la solubilité de la molécule active.

Dans le but de vérifier si cette augmentation du nombre de cas de cristalluries était liée à des modifications dans les modalités d'utilisation de l'Amoxicilline par les cliniciens ou à des mesures inadéquates d'hydratation des patients, l'ANSM a convié les différents CRPV à lui faire parvenir les synopsis de l'ensemble des études qui étaient alors engagées dans le domaine. Cela conduit en Novembre 2016 à l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance qui fut confiée au CRPV de Paris – Henri Mondor. Via l'analyse des cas de cristallurie notifiés en France (qu'ils soient avérés ou suspectés), l'objectif était de trouver d'éventuels facteurs ayant pu contribuer à l'augmentation du nombre de cas signalés depuis 2010 et de proposer des mesures afin de réduire ce risque.

Le Comité technique de pharmacovigilance pu s'appuyer sur trois sources d'informations afin de récolter les données nécessaires à l'enquête :

- Les données transmises par les laboratoires GSK®, PANPHARMA®, MYLAN® et SANDOZ® (rapports de synthèse, les cas notifiés auprès des laboratoires depuis la commercialisation jusqu'au 30 Novembre 2016, les données de ventes annuelles sur le territoire français et une estimation annuelle de l'exposition sur le territoire français).
- La recherche réalisée par la Base Nationale de Pharmacovigilance concernant l'ensemble des cas notifiés auprès des CRPV imputables à une spécialité à base d'Amoxicilline sodique survenus sur le territoire français depuis la date de commercialisation des spécialités jusqu'au 30 Novembre 2016.
- Une recherche bibliographique réalisée dans PubMed.

Le rapport de cette enquête a été publié le 12 Septembre 2017. La première conclusion a été le constat de l'absence d'harmonisation au niveau des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des médicaments à base d'Amoxicilline sodique. En effet, que ce soit entre le princeps et les génériques d'un même laboratoire ou entre les spécialités des différents laboratoires, l'enquête a pu relever de nombreuses différences au sein des RCP concernant :

- Les indications
- La quantité maximale d'Amoxicilline à administrer par perfusion ou par injection intraveineuse directe
- Les durées d'administration pour les perfusions et les injections intraveineuses directes
- La nature et le volume du solvant à utiliser pour la reconstitution de la poudre d'Amoxicilline
- La nature et le volume de dilution pour la perfusion après reconstitution
- La stabilité physicochimique de la poudre reconstituée
- Le délai maximal à respecter entre la reconstitution et l'administration du médicament.

Par la suite, l'enquête a confirmé une nette augmentation du nombre de cas rapportés de cristallurie avérée ou suspectée pour 100 000 patients-année traités à des doses curatives ou prophylactiques que ce soit pour l'Amoxicilline sodique seule ou associée à l'Acide clavulanique depuis 2010. Ainsi, le nombre de notifications pour l'Amoxicilline seule est passé de 15,1 cas rapportés pour 100 000 patients-année traités avant 2010 à 150 cas rapportés pour 100 000 patients-année traités après 2010 tandis que pour l'Amoxicilline/Acide clavulanique, les chiffres sont de 1,5 cas rapportés pour 100 000 patients-année traités avant 2010 et de 85,4 cas rapportés pour 100 000 patients-année traités après 2010. Enfin, l'étude

des différents cas a permis aux enquêteurs de mettre en évidence les différents facteurs favorisant la survenue de cet effet indésirable de l'antibiotique :

- Fortes posologies
- Préparation non conforme
- Administration non conforme
- pH urinaire acide
- Faible diurèse en lien avec un mauvais état d'hydratation du patient.

À la lueur de ces informations, le Comité de pharmacovigilance a pu émettre un ensemble de propositions qui pourraient permettre de limiter la survenue des cristalluries lors des traitements à l'Amoxicilline sodique :

- Harmoniser les RCP des différentes spécialités à base d'Amoxicilline sodique afin de limiter les erreurs lors de la prescription, la préparation et l'administration des médicaments
- Modifier la fréquence de survenue de la cristallurie de « rare » (1 cas/10000 à 1 cas/1000) à « peu fréquent » (1 cas/1000 à 1 cas/100) dans les RCP
- Envoyer un communiqué de sensibilisation aux différents professionnels de santé avec des préconisations concernant l'hydratation des patients, l'alcalinisation des urines, la surveillance de la fonction rénale et de la diurèse et la préparation et l'administration des spécialités à base d'Amoxicilline sodique aux doses curatives et prophylactiques
- Interroger les sociétés savantes sur l'intérêt d'un dosage résiduel de l'Amoxicilline dans le but d'adapter la posologie lors des traitements et sur l'intérêt d'utiliser l'Amoxicilline/Acide clavulanique en comparaison avec la Cefoxitine pour les chirurgies abdominopelviennes par laparotomie.

V. Les scores de gravité et de défaillance d'organes

Chez le patient de réanimation, les scores de gravités et de défaillance d'organes qui sont calculés à l'admission sont liés au pronostic vital. Ces scores quantifient le nombre et la gravité des défaillances viscérales, les comorbidités, le type de pathologie ayant motivé l'admission en réanimation ainsi que l'âge et permettent ainsi de prédire le risque de mortalité dès l'admission en réanimation. Après validation sur de larges cohortes, ces scores permettent individuellement une évaluation pronostique qui est peu influencée par la nature de la pathologie motivant l'hospitalisation en réanimation.

On ne s'intéressera ici qu'au score de gravité IGS2 et au score de défaillance d'organes SOFA [18-20].

3. L'Indice de Gravité Simplifié ou Score IGS2 :

Créé par Le Gall et al. [19] en se basant sur un autre système de score prédictif (système APACHE pour Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), l'IGS est un système simplifié d'évaluation de la gravité générale de l'état du patient. D'abord basé sur 14 paramètres cotés de 0 à 4 (score IGS1), ce score a été mis à jour et se base aujourd'hui sur 17 paramètres chacun étant coté de 1 à 26 (score IGS2). La cotation se fait en prenant compte des paramètres les plus péjoratifs survenus lors des 24 premières heures passées en réanimation mais considère aussi le type d'entrée en réanimation (chirurgicale, programmée ou urgente) et certains facteurs de gravité liés aux antécédents du patient [19] :

- Maladie hématologique
- SIDA
- Cancer
- Présence de métastases.

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge (an)												40						40-59				6069	7074	7579		> 80	
FC (b · min-1)				40												120-159		> 160									
PAS (mmHg)		> 70						7099				100120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
PaO2/FiO2 Si VA/CPAP				< 100	100-99		> 200																				
Diurèse L · j-1		< 0,5							0,5-0,99		1																
Urée mmol · L-1g · L-1												< 10 0,6					10-29,90,6-1,79				> 30 > 1,8						
Globules blancs /1 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20												
Kaliémie mmol · l-1										< 3		3,0-4,9			> 5												
Natrémie mmol · L-1								< 125				125-144	145														
HCO3 mmol · L-1						< 15				15-19		20															
Bilirubine mmol · L-1mg · L-1												< 68,4 < 40				68,4-102					> 102 > 60						
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15															
Maladie chroniques																					Métastases	Hématologie				sida	
Type d'admission											Chirurgie programmée						Médical		Chirurgie urgente								
Total																											

Figure 7 : Score IGS II d'après Le Gall et al. [19]

4. Score de défaillance d'organes : SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

L'admission en réanimation est motivée par la coexistence de plusieurs (deux ou plus) défaillances d'organes. Le score SOFA permet de quantifier le nombre et la gravité de ces défaillances d'organes. Ce score cote de 1 à 4 chacune des fonctions suivantes [20] :

- La respiration
- La coagulation
- Le foie
- Le système cardiovasculaire
- Le système nerveux central
- Les reins.

Le score SOFA rénal cote de 1 à 4 l'insuffisance rénale selon la créatinémie ou, de manière moins précise, selon la diurèse [20].

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200 —— with respiratory support ——	<100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (>204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13–14	10–12	6–9	<6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) or <500 ml/day	>5.0 (>440) or <200 ml/day

Figure 8 : Méthode de calcul du Score SOFA d'après Vincent JL et al. [20]

Méthodologie

I. Population d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective descriptive ayant porté sur des données de routines concernant des patients hospitalisés dans le service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 31 Décembre 2017 pour une endocardite infectieuse aiguë, une méningite infectieuse ou une méningo-encéphalite infectieuse. L'étude étant rétrospective et les dossiers des patients ayant été anonymisés, le consentement des patients n'a pas été nécessaire. Afin d'identifier les dossiers des patients potentiellement éligibles, une requête a été adressée au Service d'Information Médicale du CHU de Limoges. La liste des patients ayant été hospitalisés dans le service de Réanimation Polyvalente au cours de la période d'intérêt a été établie en se basant sur le diagnostic de sortie. Ainsi, 251 dossiers médicaux ont été identifiés.

1. Identification des « cas »

La première étape a été de constituer un groupe de « cas » en identifiant les patients ayant développé une cristallurie sous Amoxicilline au cours de leur séjour en réanimation. Chaque cas devait répondre aux critères suivants : (i) effets indésirables identifiés sur le compte-rendu d'hospitalisation, (ii) Amoxicilline sodique administrée pendant le séjour (seule ou associée à l'Acide Clavulanique) à fortes doses (> 8 g/j) pendant une durée supérieure à 48 heures, et (iii) cristallurie avérée ou suspectée. Une fiche de recueil de données a été renseignée pour chaque patient inclus (Annexe).

2. Identification des « témoins »

Le groupe « témoins » a ensuite été créé à partir de la même liste de 251 patients dès lors qu'ils remplissaient les critères suivants : (i) administration d'Amoxicilline sodique à fortes doses (> 8 g/j) pendant plus de 48 heures et (ii) pas de cristallurie pendant le séjour en réanimation. Ainsi, 39 patients ont été sélectionnés et leurs données retranscrites dans des fiches de recueil des données précédemment décrites en se basant sur les compte-rendus d'hospitalisation.

II. Critères d'appariement

Chaque « cas » a été apparié avec au minimum deux « témoins » (maximum 3 témoins pour un cas). L'appariement des patients « cas » avec les patients « témoins » a été réalisé selon trois critères :

- Le traitement : doit avoir suivi un traitement antibiotique à base d'Amoxicilline pendant une durée minimale de 48 heures
- L'âge : avec un écart d'âge inférieur ou égal à 10 ans entre le cas et les témoins
- Le score IGS2 à l'admission : avec un écart inférieur ou égal à 10 entre le cas et les témoins
- Le score SOFA rénal à l'admission : même score SOFA Rénal entre le cas et les témoins.

III. Paramètres recueillis

Les informations portaient sur :

- Le profil physiopathologique (âge, sexe, poids, taille etc...) du patient à son admission
- Les principales comorbidités du patient (diabète, hypertension, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale)
- Les antibiotiques administrés au patient avant la survenue de la cristallurie
- Les médicaments néphrotoxiques administrés au patient avant la survenue de la cristallurie
- Les traitements pouvant modifier les conditions hémodynamiques (solutés de remplissage, vasopresseurs, diurétiques) administrés au patient
- L'évolution de la fonction rénale du patient pendant la durée son hospitalisation
- Les paramètres biologiques quotidiens (prélèvement du matin) pendant toute la durée de son hospitalisation
- L'évolution de l'état du patient après la cristallurie et à sa sortie du service de Réanimation Polyvalente.

IV. Statistiques

Les données quantitatives étaient présentées sous forme de médiane avec interquartiles. Les médianes des paramètres observés dans les groupes cas et témoins ont été comparées avec un test de Mann-Whitney. Le test exact de Fisher a été utilisé pour étudier l'association entre la variable groupe (cas et témoins) et une variable qualitative. Un seuil de significativité de 5% a été retenu pour les deux tests.

L'analyse statistique des données recueillies a été réalisée dans l'application BiostaTGV (www.biostatgv.sentiweb.fr/) développée en 2000 et maintenue par l'UMR Inserm S1136 de l'Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique.

Résultats

I. La population d'étude

Entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 31 Décembre 2017, 10 163 patients ont été admis dans le service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges. Parmi ces patients, 251 avaient été admis pour une pathologie infectieuse nécessitant une antibiothérapie à forte dose (endocardite infectieuse aiguë, méningite et méningo-encéphalite infectieuse). Parmi ces 251 patients, 7 (2,79%) ont développé une cristallurie pendant leur séjour en réanimation.

Les 7 patients cas ont été appariés à 16 patients témoins comme suit :

- Cas 1 → apparié aux témoins 1 et 2
- Cas 2 → apparié aux témoins 3, 4 et 5
- Cas 3 → apparié aux témoins 6 et 7
- Cas 4 → apparié aux témoins 8, 9 et 10
- Cas 5 → apparié aux témoins 11 et 12
- Cas 6 → apparié aux témoins 13 et 14
- Cas 7 → apparié aux témoins 15 et 16.

Ces 23 patients étaient âgés de 11 à 83 ans et avaient tous un score SOFA rénal nul (créatininémie < 110 $\mu\text{mol/l}$) au moment de leur admission en réanimation.

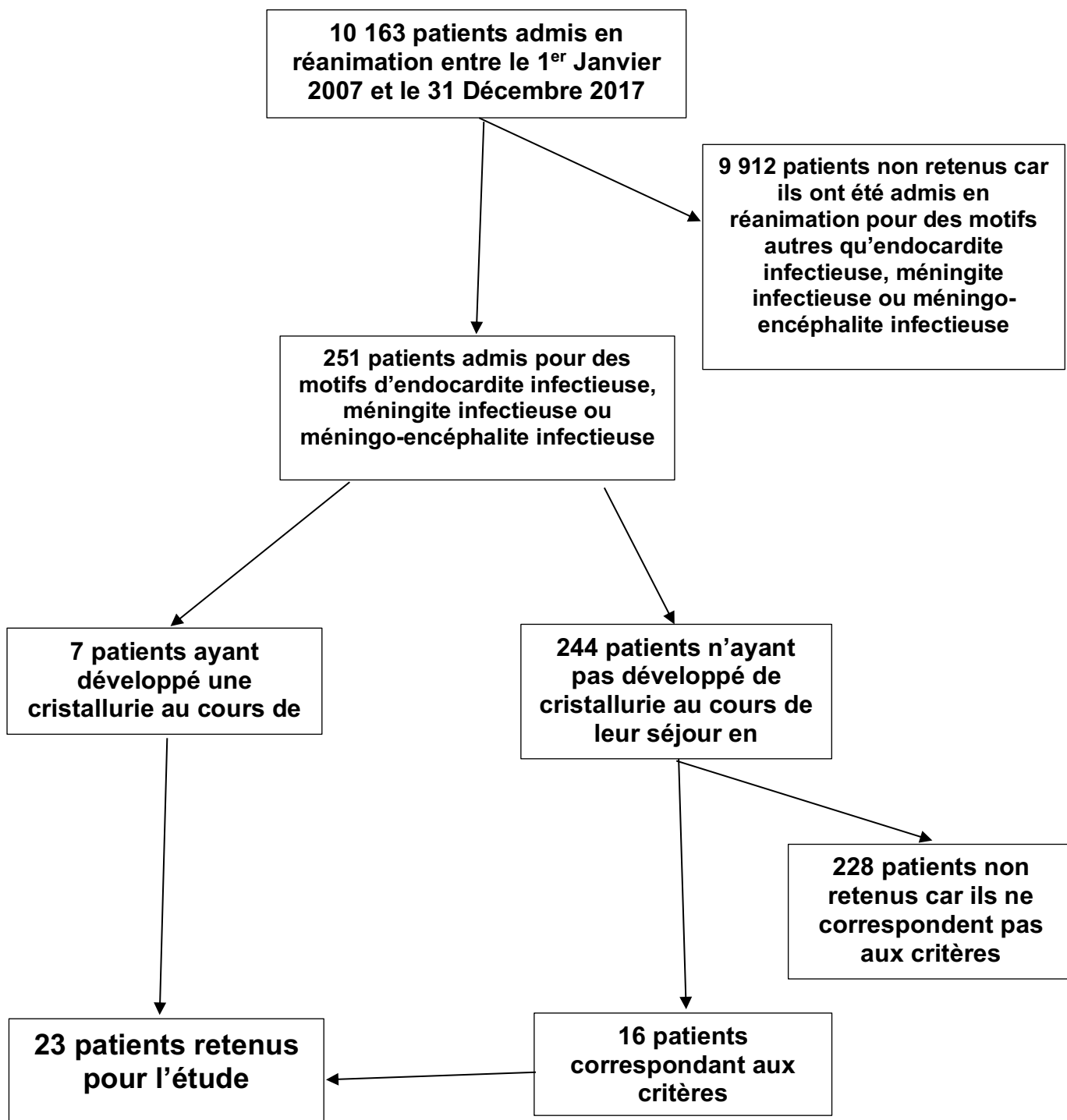


Figure 9 : Diagramme de flux représentant le processus de sélection des patients

II. Les cas

Un seul patient avec une cristallurie a été identifié avant le 1^{er} Janvier 2010. Tous les autres cas ont donc été identifiés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2017. Ce groupe de cas comportait 5 femmes et 2 hommes âgés de 11 à 78 ans (âge médian à 60 ans). Ils présentaient à l'admission des poids allant de 32 à 120 kg (médiane à 70 kg) et une

créatinémie allant de 52 à 103 $\mu\text{mol/l}$ (avec une médiane à 63 $\mu\text{mol/l}$). Les scores IGS2 de ces patients allaient quant à eux de 22 à 77 points avec une médiane à 36 points.

On note également que :

- Les cas 4 et 5 présentaient des antécédents de diabète
- Les cas 2, 3, 4, 5 et 6 présentaient des antécédents d'hypertension artérielle
- Le cas 4 présentait un antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Les cas 4 et 5 présentaient à l'admission un surpoids avec :
 - Un excédent de 49,07 kg pour le cas 4 par rapport à son poids prédit par la taille
 - Un excédent de 29,62 kg pour le cas 5 par rapport à son poids prédit par la taille.

Un décès est à déplorer parmi les patients de ce groupe (cas 6) mais il fait suite à une décision de limitation des soins et ne peut donc pas être imputable à la cristallurie. Le Tableau 7 regroupe les paramètres à l'admission des patients du groupe des cas.

Tableau 7 : Les paramètres des patients du groupe des cas au moment de leurs admissions dans le service de réanimation

Patients	Sexe	Âge	Poids (en kg)		Créatinémie à l'admission (en $\mu\text{mol/l}$)	Score SOFA Rénal	Score IGS2	Antécédents				
			À l'admission	Prédit par la taille				Diabète	HTA	AOMI	AVC	IRC
Cas 1	H	45	76,50	77,30	82	0	25	NON	NON	NON	NON	NON
Cas 2	F	63	68,00	50,96	51	0	32	NON	OUI	NON	NON	NON
Cas 3	F	76	70,00	60,06	59	0	77	NON	OUI	NON	NON	NON
Cas 4	H	48	120,00	70,93	63	0	22	OUI	OUI	OUI	NON	NON
Cas 5	F	60	91,50	61,88	68	0	36	OUI	OUI	NON	NON	NON
Cas 6	F	78	61,00	48,23	103	0	62	NON	OUI	NON	NON	NON
Cas 7	F	11	32,00	34,58	52	0	40	NON	NON	NON	NON	NON

Les dossiers de ces 7 patients ont donc été étudiés et l'évolution de la créatininémie et de la diurèse quotidienne est décrite individuellement ci-après. Les Figures 10 à 23

représentent pour chaque cas, l'évolution en fonction du temps de la créatinémie ou de la diurèse au cours du séjour en réanimation comparée à l'évolution observée chez les témoins.

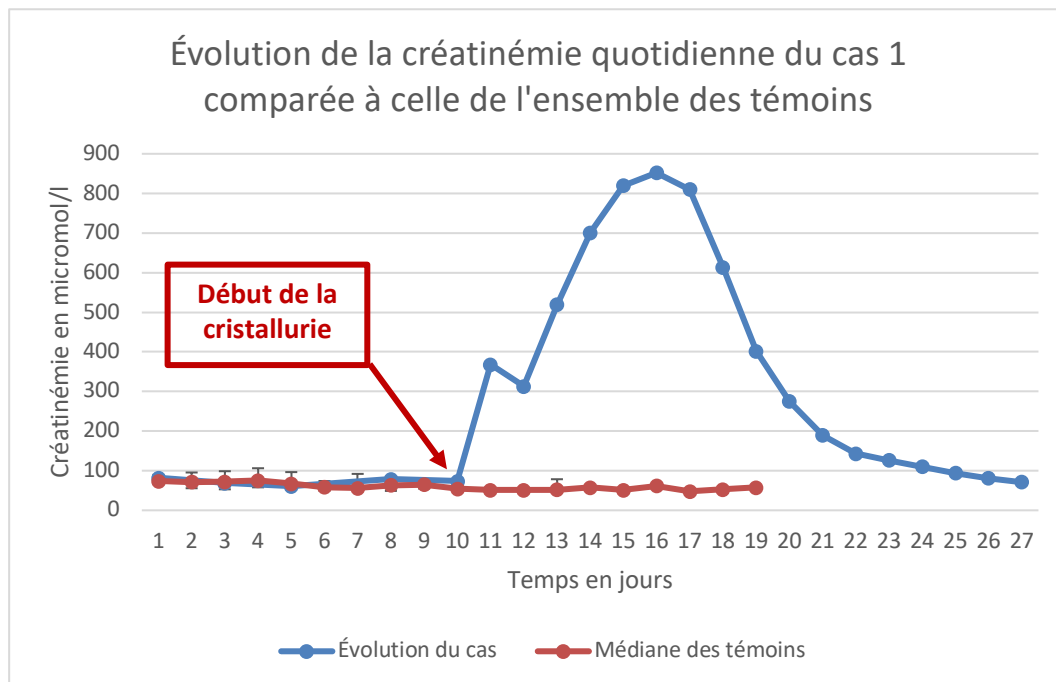


Figure 10 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 1 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

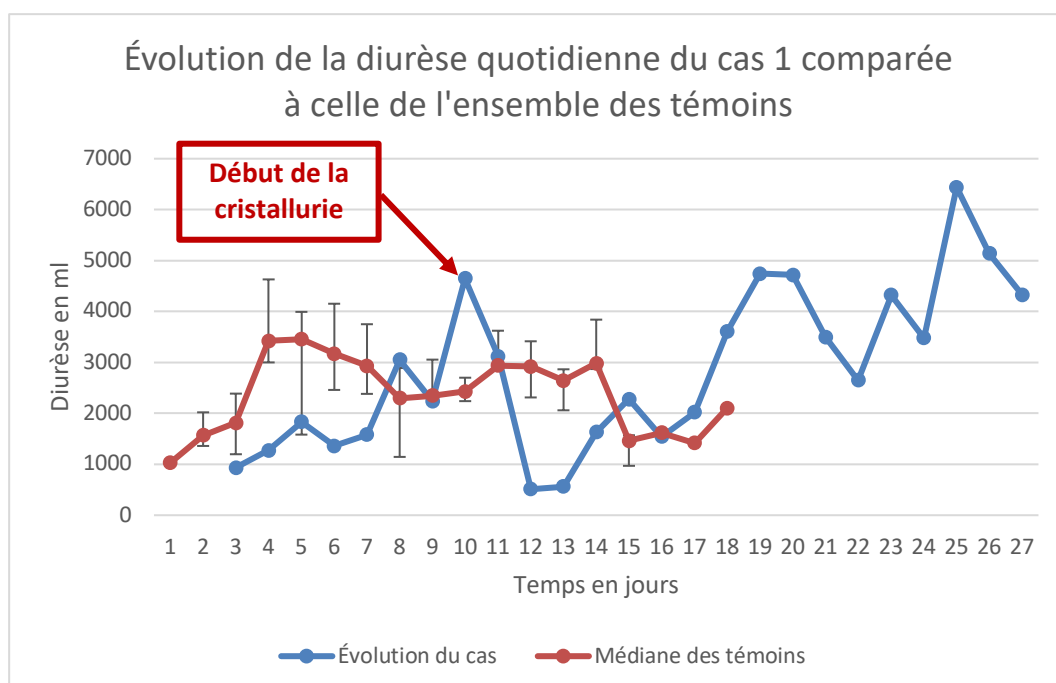


Figure 11 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 1 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

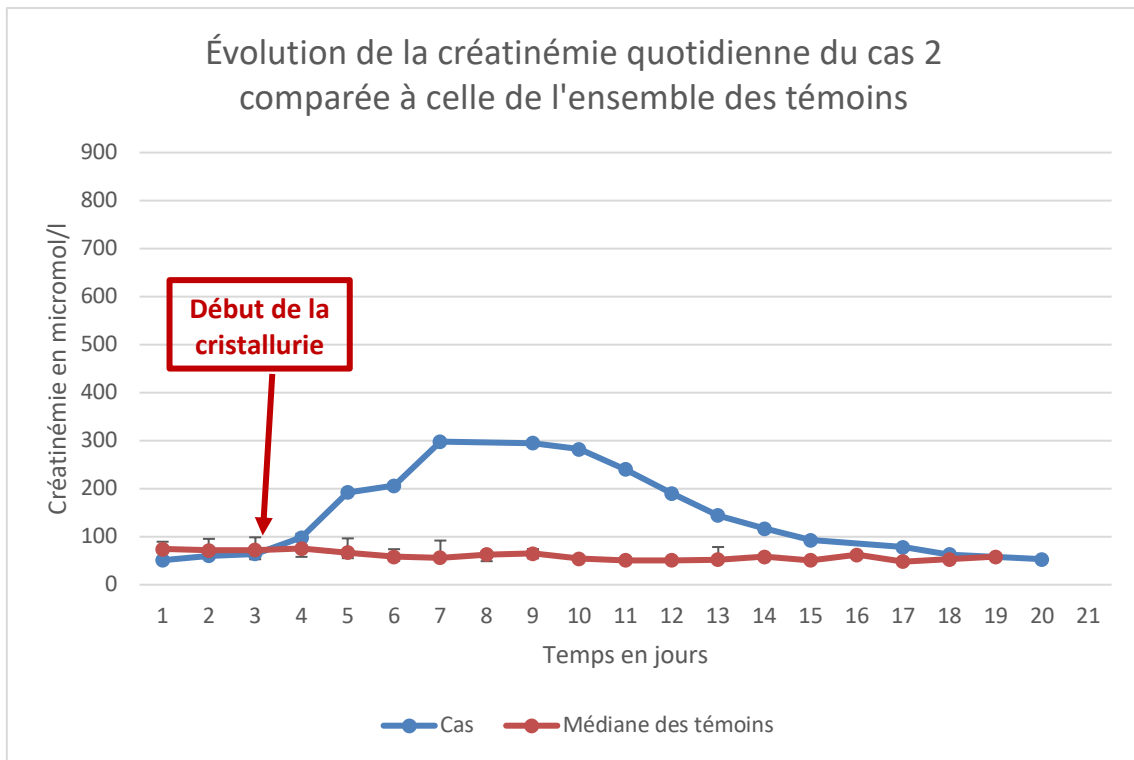


Figure 12 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 2 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

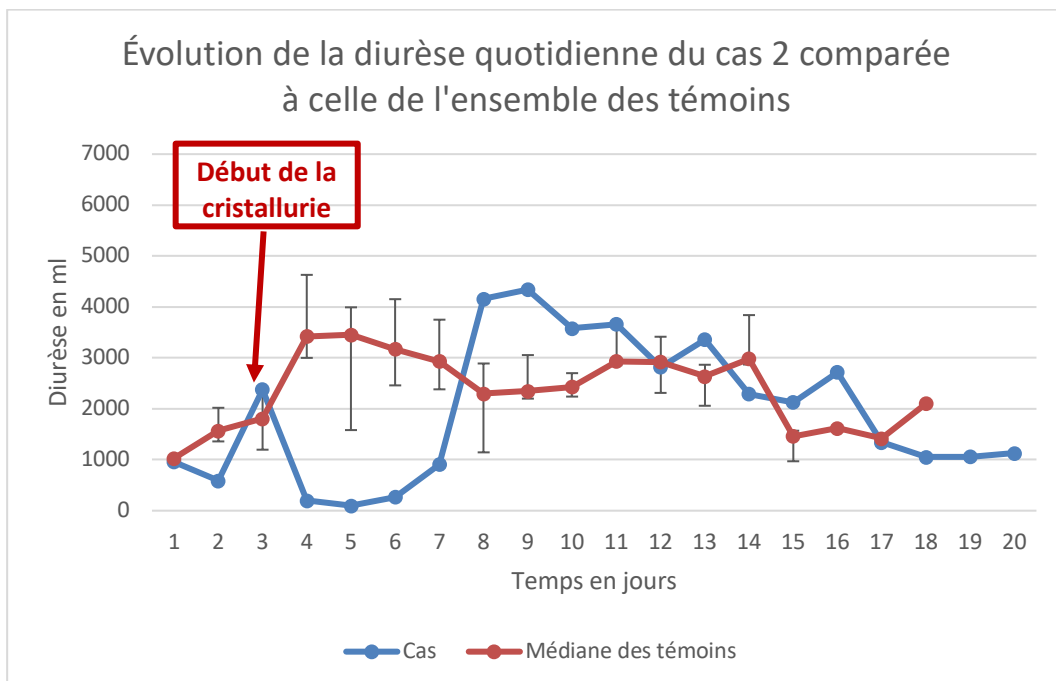


Figure 13 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 2 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

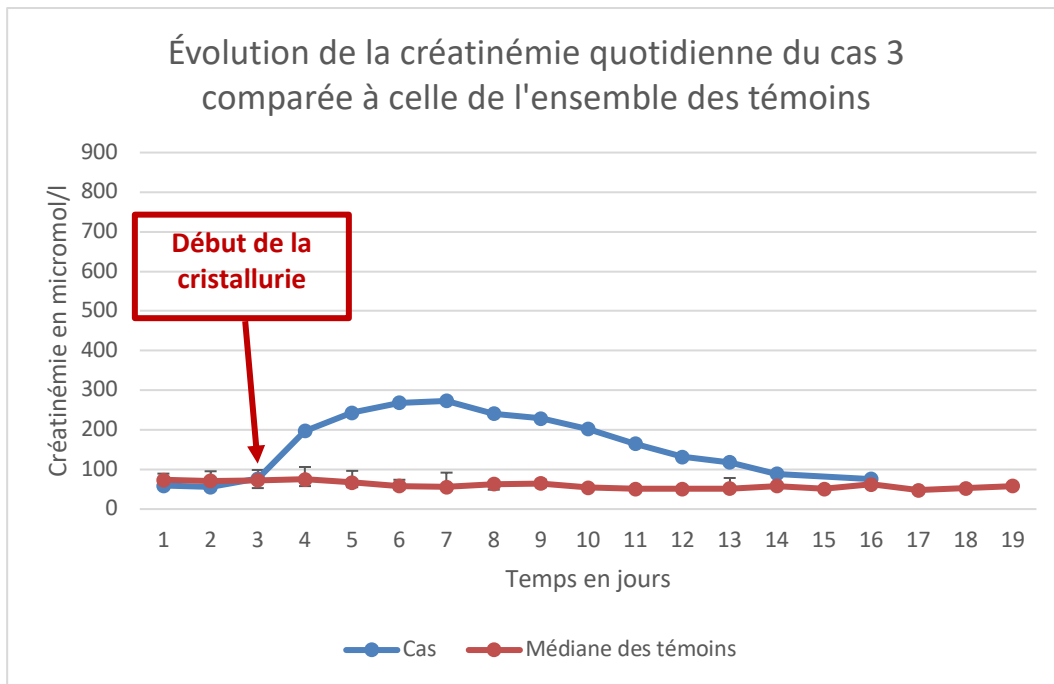


Figure 14 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 3 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

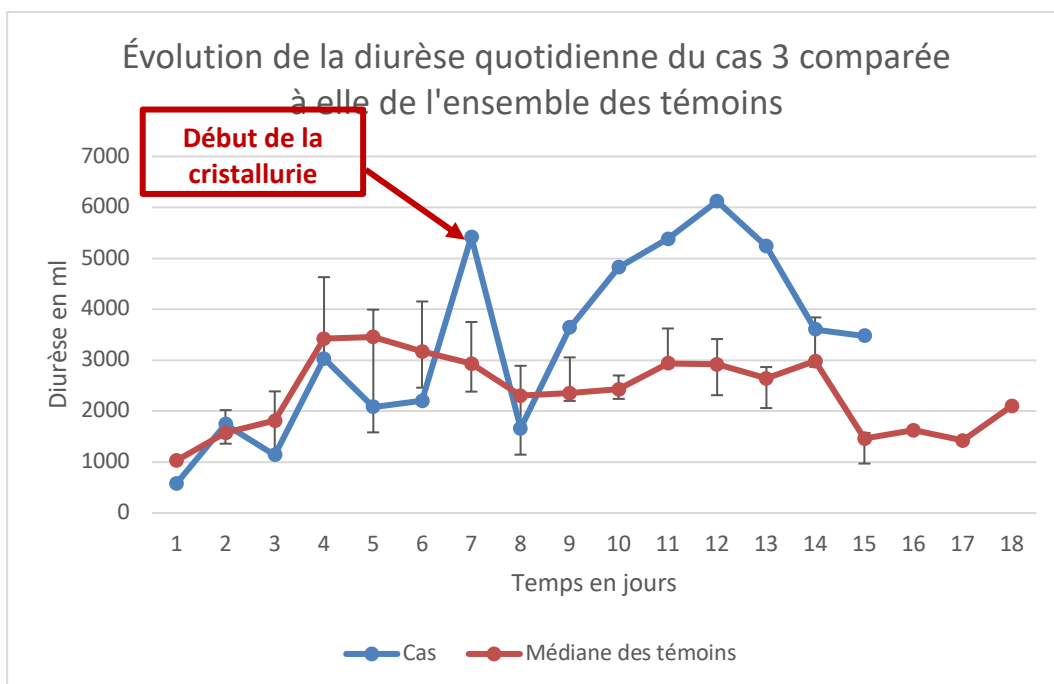


Figure 15 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 3 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

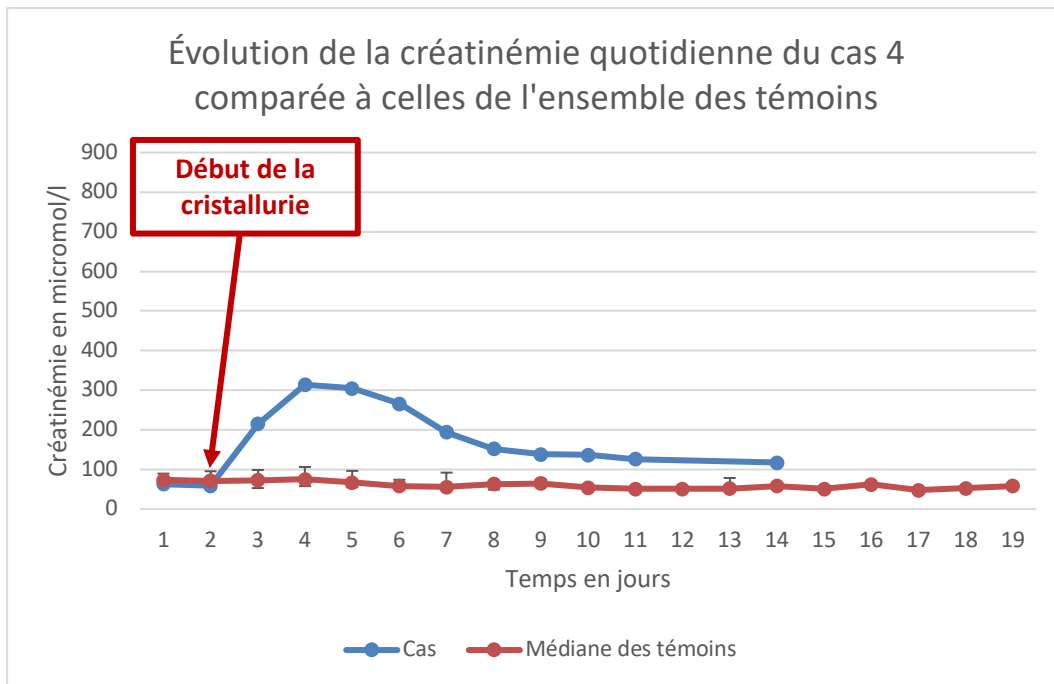


Figure 16 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 4 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

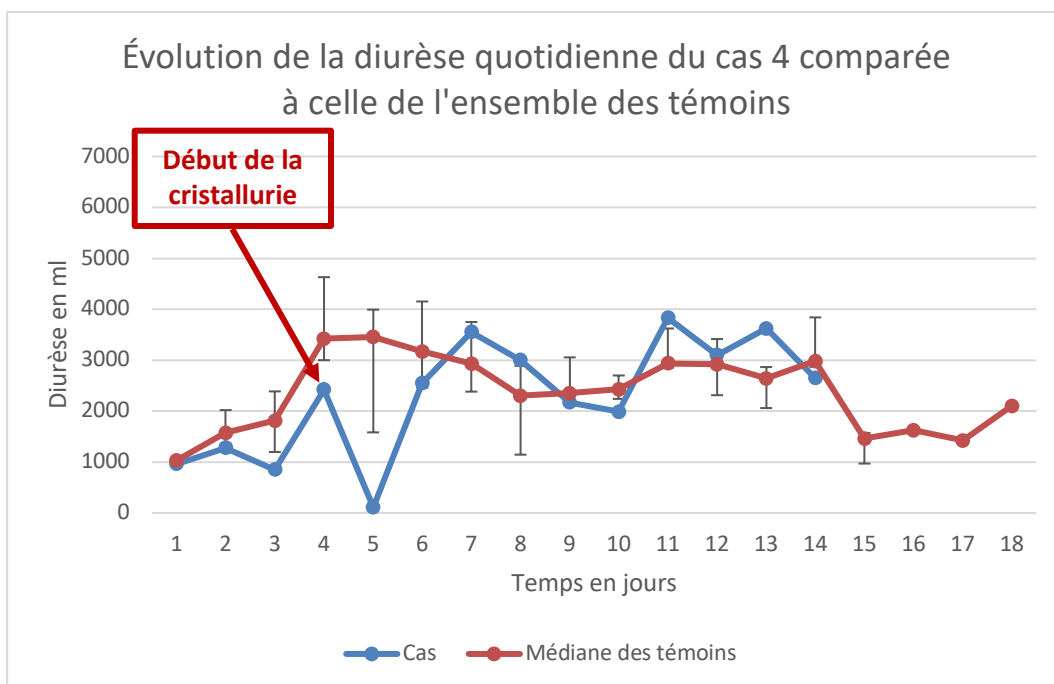


Figure 17 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 4 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

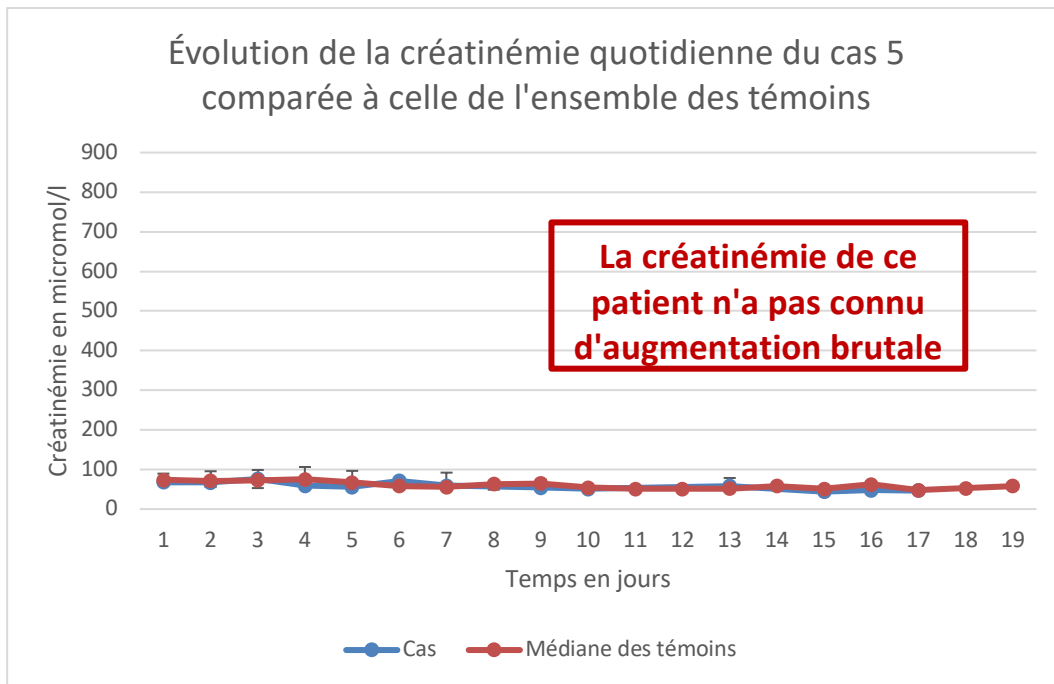


Figure 18 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 5 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

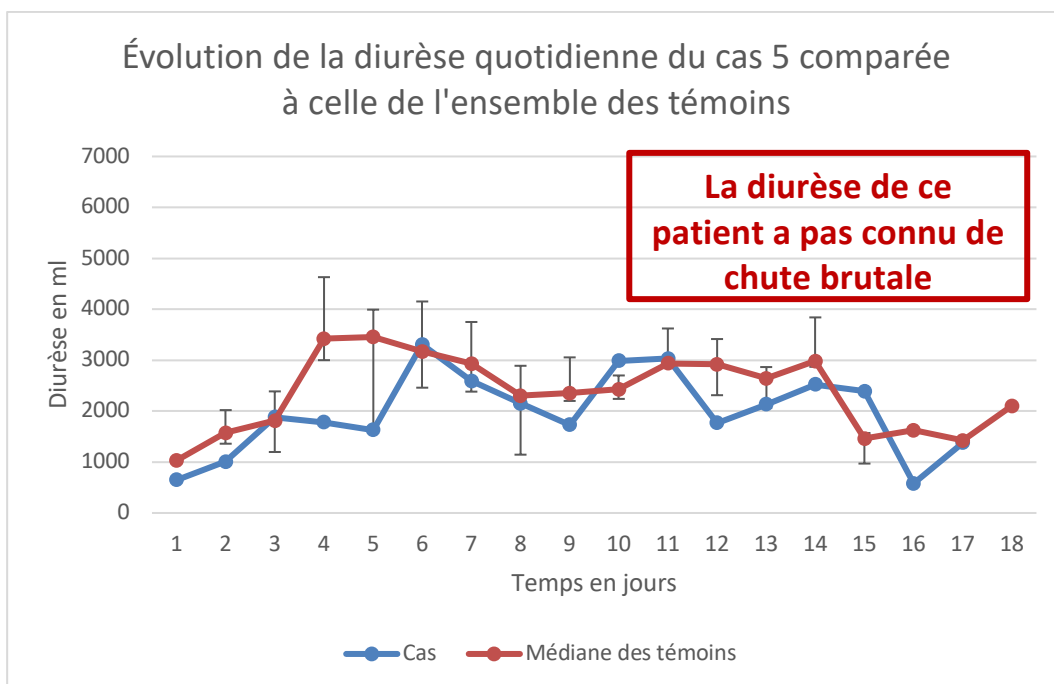


Figure 19 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 5 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

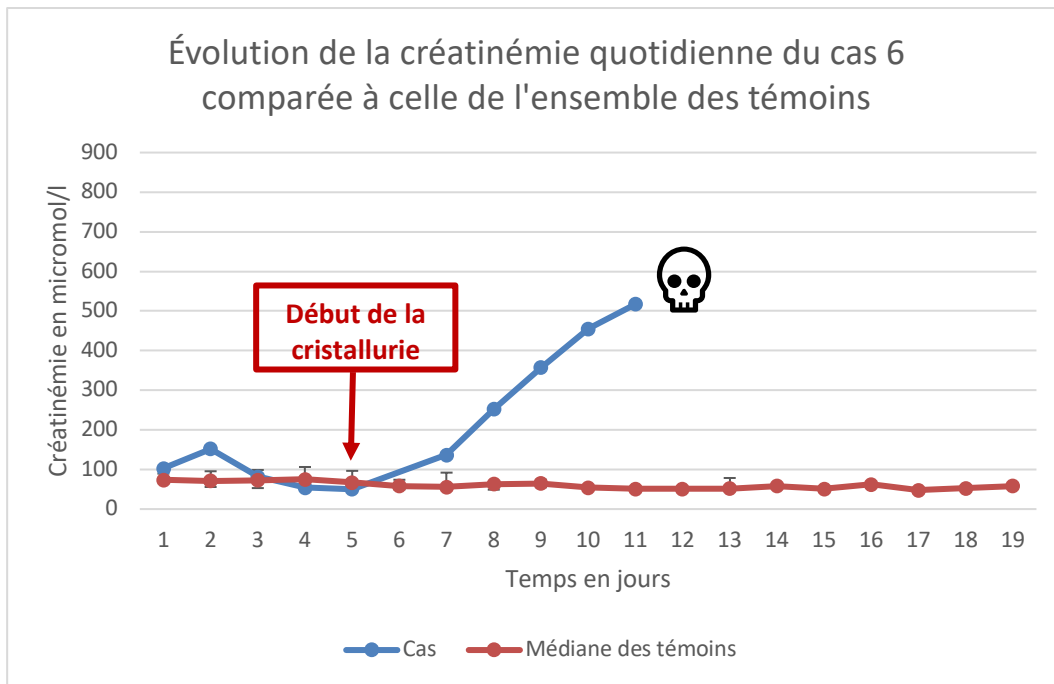


Figure 20 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 6 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

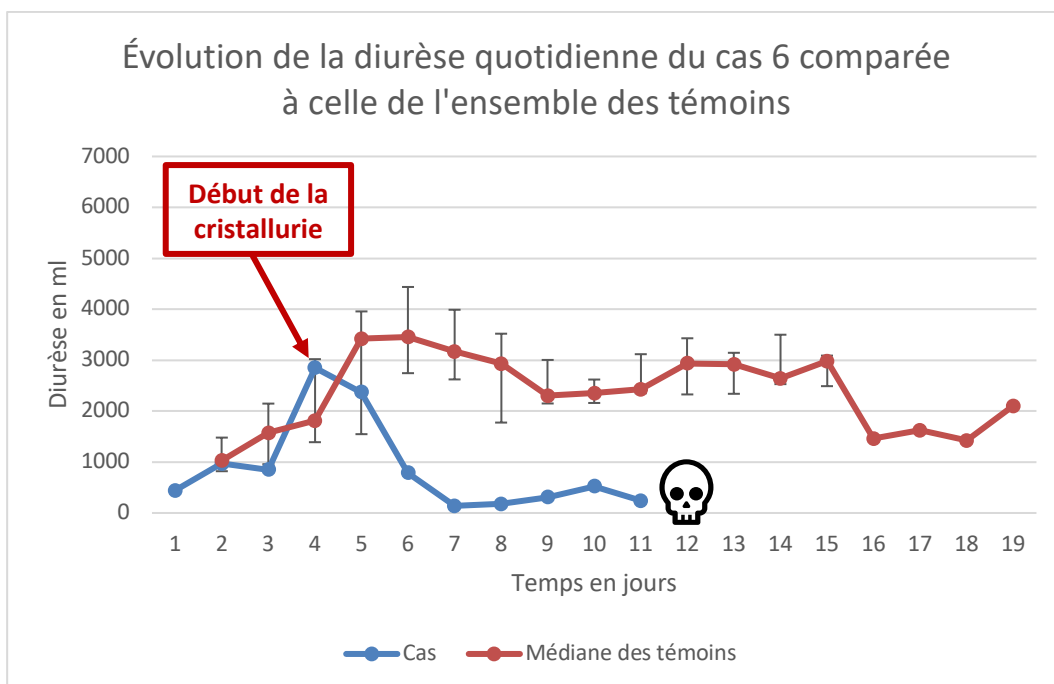


Figure 21 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 6 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

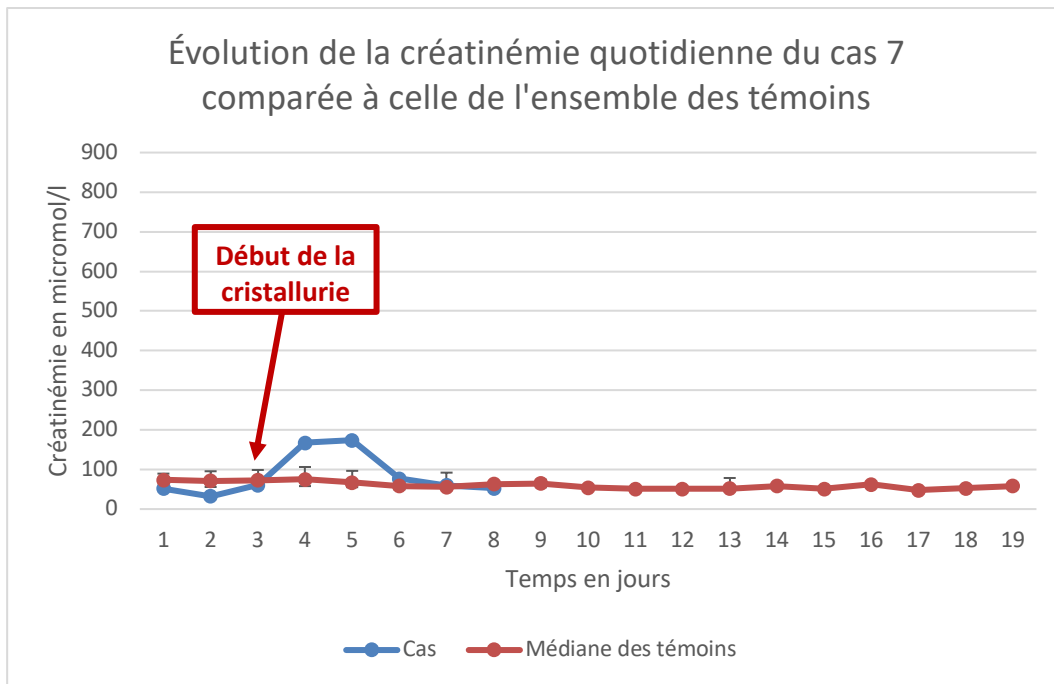


Figure 22 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du cas 7 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

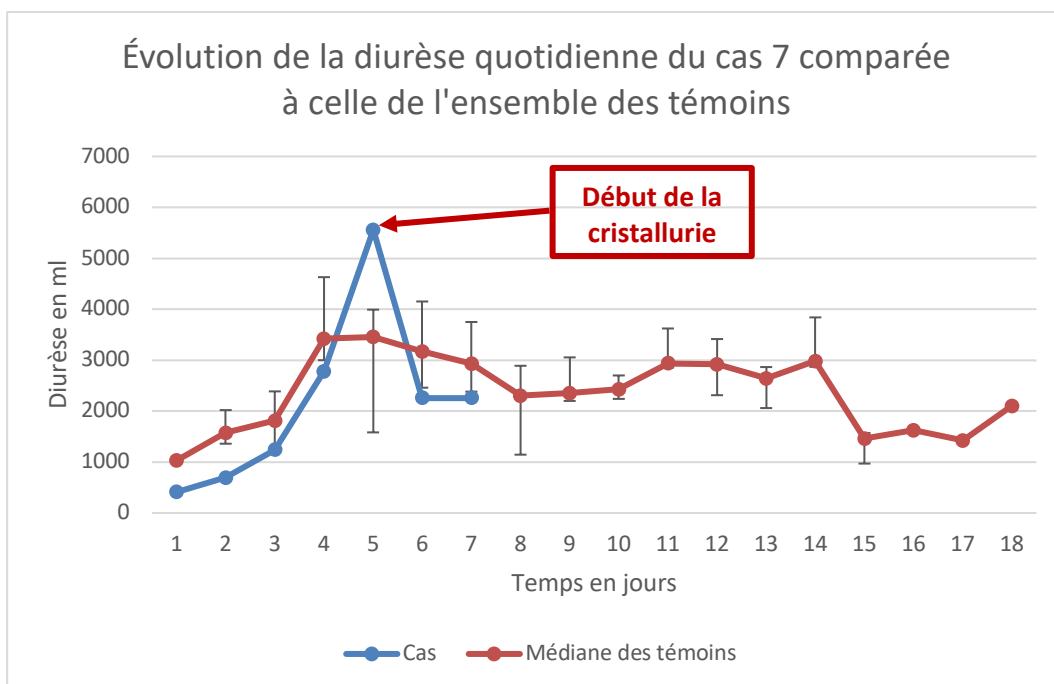


Figure 23 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du cas 7 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

Les figures 8 à 21 représentent des graphiques montrant l'évolution individuelle de la créatinémie et de la diurèse de chacun des 7 patients cas au cours de leurs séjours.

Globalement, l'augmentation de la créatinémie au moment où débute la cristallurie a été brutale entre 3 à 10 jours après l'admission en réanimation. Cette augmentation atteint en 2 à 6 jours un pic allant de 174 à 852 $\mu\text{mol/l}$ (médiane à 295 $\mu\text{mol/l}$) pour ensuite diminuer progressivement. Parmi les 6 patients ayant eu un pic de créatinémie, seuls 3 ont pu retrouver une créatinémie normale au bout de 5 jours (cas 7) et 16 jours (cas 1 et 2). Pour ce qui est des 4 autres patients ayant présenté une cristallurie, l'un d'entre eux n'a pas eu d'augmentation de créatinémie (cas 5), 2 ont quitté le service de réanimation avant de récupérer une créatinémie normale (cas 3 et 4) et un est décédé après limitation des soins (cas 6). Tous les cas ont eu des insuffisances rénales aiguës de stade 3 d'après les critères de classification KDIGO [22].

Parallèlement, les courbes représentant l'évolution individuelle de la diurèse des patients cas montrent une réduction brutale de la diurèse entre le 3^{ème} et le 10^{ème} jour après l'admission. La chute de diurèse a commencé en même temps que l'augmentation de la créatinémie, sauf pour les cas 4 et 7. Pour ces deux patients, la chute de la diurèse s'est déroulée après le début de l'augmentation de la créatinémie. Ce décalage était de 2 jours pour le cas 4 et de 3 jours pour le cas 7. Le nadir de la diurèse était quant à lui atteint au bout d'un délai allant de 1 à 3 jours (médiane à 1 jour) et oscillait entre 100 à 1660 ml/24h (médiane à 510 ml/24h). Le retour à la normale de la diurèse ne suivait en revanche pas le même profil chez tous les patients. Parmi les 6 cas ayant connu un nadir de diurèse, 2 ont pu retrouver une diurèse normale en l'espace de 24 heures (cas 3 et 4) tandis que 2 autres ont rétabli leur diurèse de manière plus progressive en 4 (cas 2) et 6 jours (cas 1). Le cas 6 n'a quant à lui pas pu retrouver une diurèse satisfaisante avant son décès tandis que le cas 7 a quitté le service de réanimation avant de rétablir sa diurèse.

Malgré la survenue d'une cristallurie, le patient 5 n'a pas augmenté sa créatinémie ni baissé sa diurèse de manière significative. Sa courbe d'évolution de la créatinémie et de la diurèse suit celle de l'ensemble des témoins.

L'ensemble des patients de ce groupe a été traité uniformément par arrêt de l'administration d'Amoxicilline, réhydratation et alcalinisation des urines. Aucune alcalinisation guidée par le pH urinaire n'a en revanche été pratiquée.

III. Les témoins

Le groupe des témoins comportait 3 femmes et 13 hommes âgés de 23 à 83 ans (âge médian : 54 ans). Le poids à l'admission variait de 40 à 141 kg (poids médian : 72 kg). Les patients témoins avaient tous un score SOFA rénal égal à 0 au moment de l'admission. La créatininémie variait de 37 à 106 $\mu\text{mol/l}$ (créatinémie médiane : 75 $\mu\text{mol/l}$) et le score IGS2 de 23 à 84 points (avec une médiane à 35 points). On dénombrait dans ce groupe 5 patients avec des antécédents de diabète, 8 avec des antécédents d'hypertension artérielle et un avec des antécédents d'AOMI.

Les caractéristiques démographiques et paramètres cliniques et biologiques à l'admission n'étaient pas significativement différents chez les témoins et les cas (Tableau 9). L'évolution au cours du temps de la créatininémie et de la diurèse chez les témoins a été représentée sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles.

La créatininémie des patients témoins a tendance à rester stable en dessous de 100 $\mu\text{mol/l}$ tandis que la diurèse a tendance à augmenter de manière progressive au cours des trois premiers jours d'hospitalisation avant de se stabiliser au-dessus de 2000 ml/24h pour le reste du séjour en réanimation.

Tous ces résultats sont représentés dans le Tableau 8 qui regroupe les informations recueillies chez les cas et les témoins au moment de l'admission.

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques démographiques et des paramètres cliniques et biologiques observés dans les groupes de patients cas et témoins aux moments de leurs admissions dans le service de réanimation

Paramètres	Cas	Témoins	Valeur de P
Âge (en ans)	60 (46 – 69)	54 (40 – 72)	0,87
Poids (en kg)	70 (65 – 84,00)	72 (65 – 81)	0,87
Taille (en m)	1,68 (1,56 – 1,72)	1,71 (1,65 – 1,75)	0,33
Poids prédit par la taille (en kg)	60 (50 – 66)	67 (62 – 71)	0,23
SC (en m ²)	1,83 (1,65 – 2,00)	1,78 (1,73 – 1,99)	0,66
PAS (en mmHg)	124 (112 – 135)	129 (121 – 178)	0,28
PAD (en mmHg)	85 (75 – 89)	78 (68 – 86)	0,66
PAM (en mmHg)	96 (87 -105)	96 (82 – 112)	0,55
PaO ₂ /FiO ₂	293 (158 – 375)	310 (251 – 385)	0,71
Plaquettes (en G/l)	236 (218 – 395)	201 (140 - 289)	0,09
Bilirubine (en µmol/l)	10,00 (9,50 – 10,01)	12,75 (8,17 – 18,97)	0,64
Créatinémie (en µmol/l)	63 (55 – 75)	75 (69 – 95)	0,15
Score de Glasgow	10 (9 – 11)	7 (5 – 10)	0,29
Score SOFA Rénal	0	0	
IGS2	36 (28 – 51)	35 (33 – 45)	0,81
Diabète	2 (29%)	5 (31%)	1
HTA	5 (71%)	8 (50%)	0,41
AOMI	1 (14%)	1 (6%)	0,523
AVC	0	0	1
IRC	0	2 (12%)	1

Néanmoins, 4 patients (témoins 5, 9, 12 et 13) ont présenté une insuffisance rénale aiguë au cours de leur séjour en réanimation sans pour autant avoir développé une cristallurie. Il s'agissait dans tous les cas d'une tubulopathie aiguë en lien avec une insuffisance circulatoire. Les Figures 24 à 31 regroupent les évolutions des créatinémies et diurèses quotidiennes des témoins 5, 9, 12 et 13.

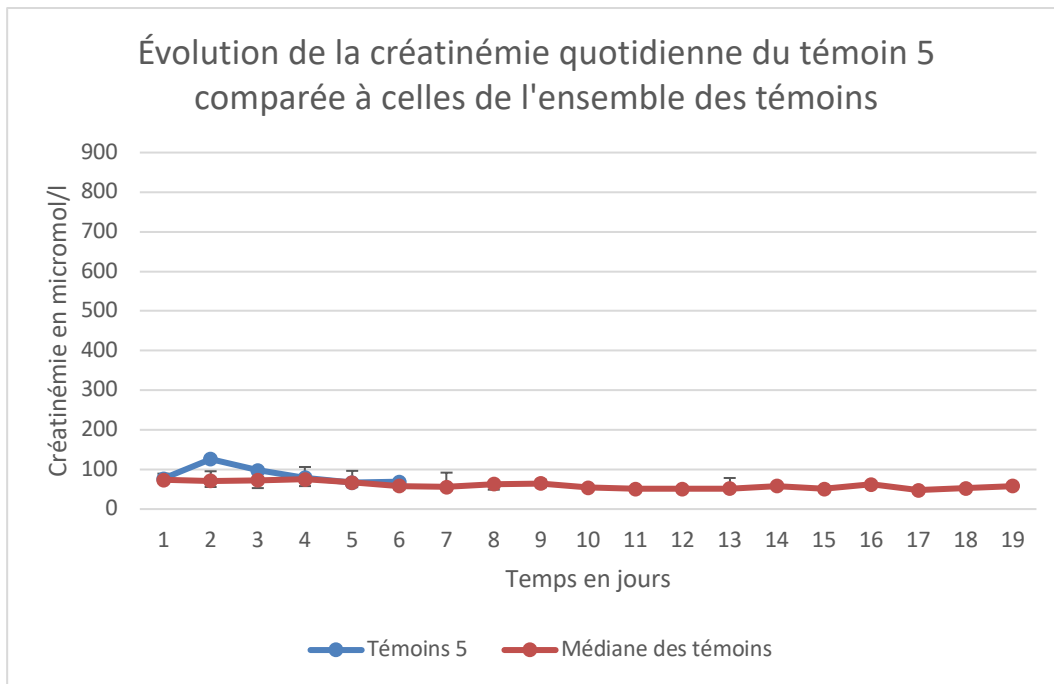


Figure 24 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du témoin 5 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

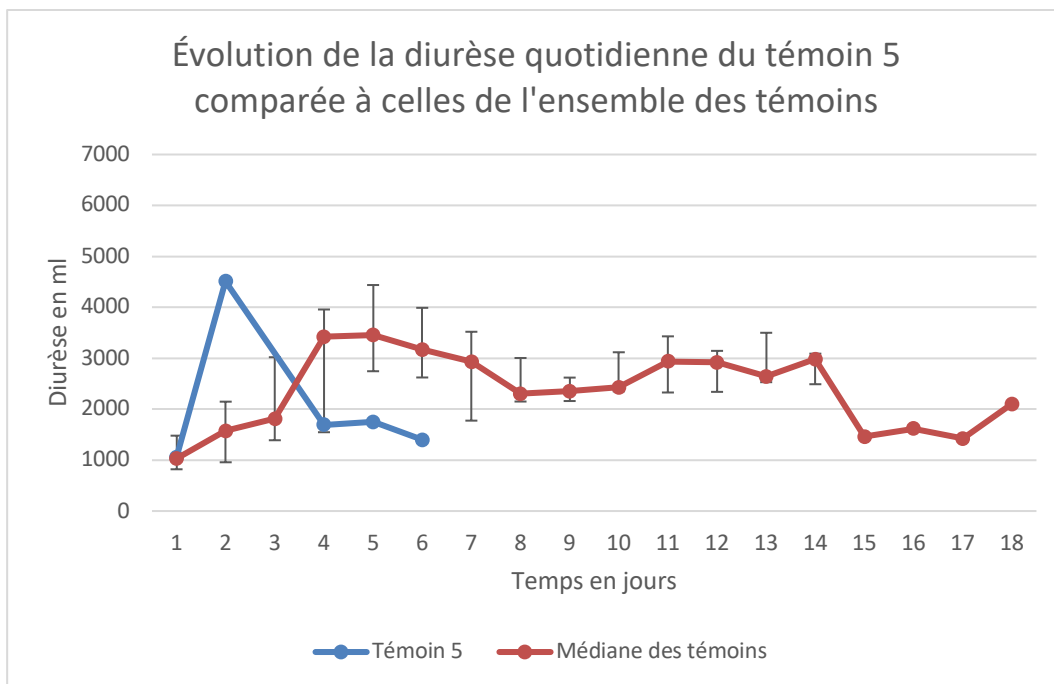


Figure 25 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du témoin 5 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

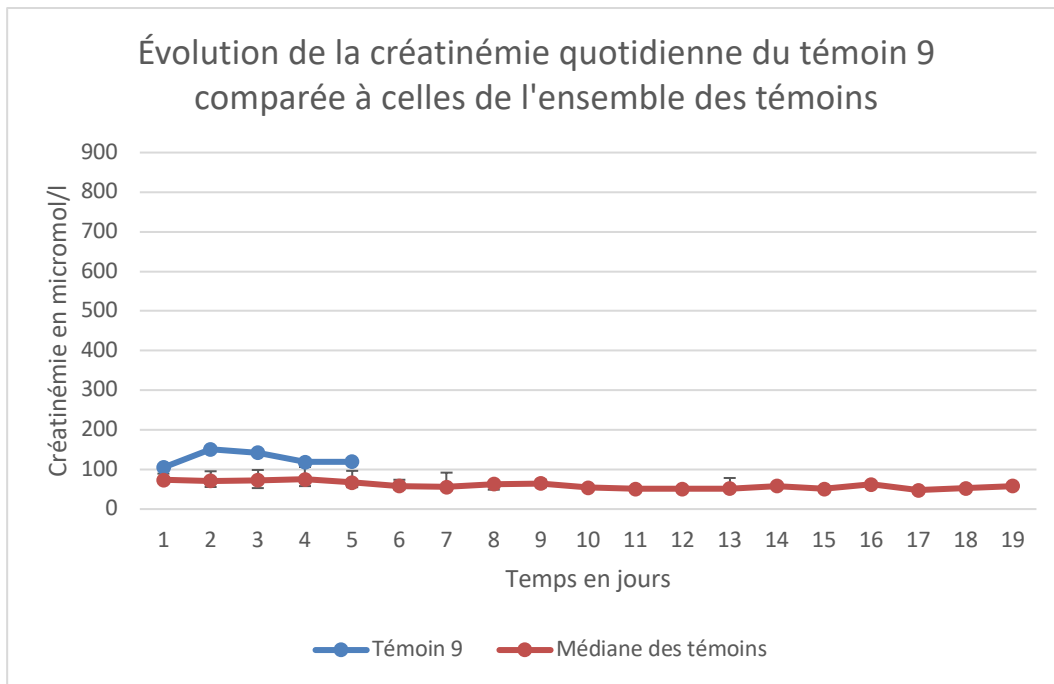


Figure 26 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du témoin 9 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

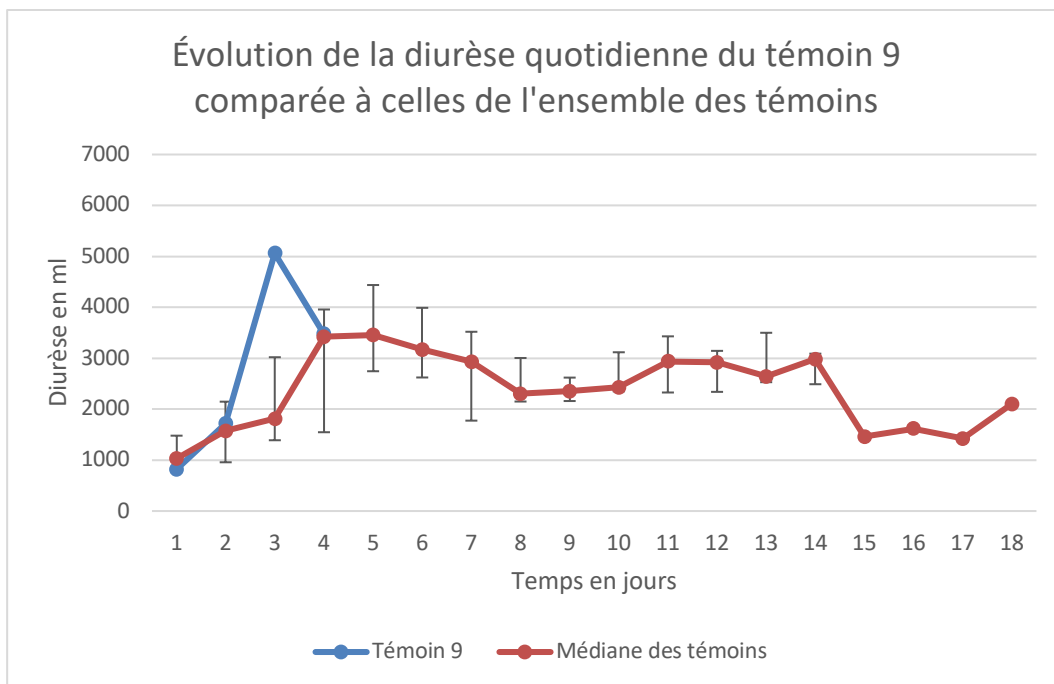


Figure 27 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du témoin 9 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

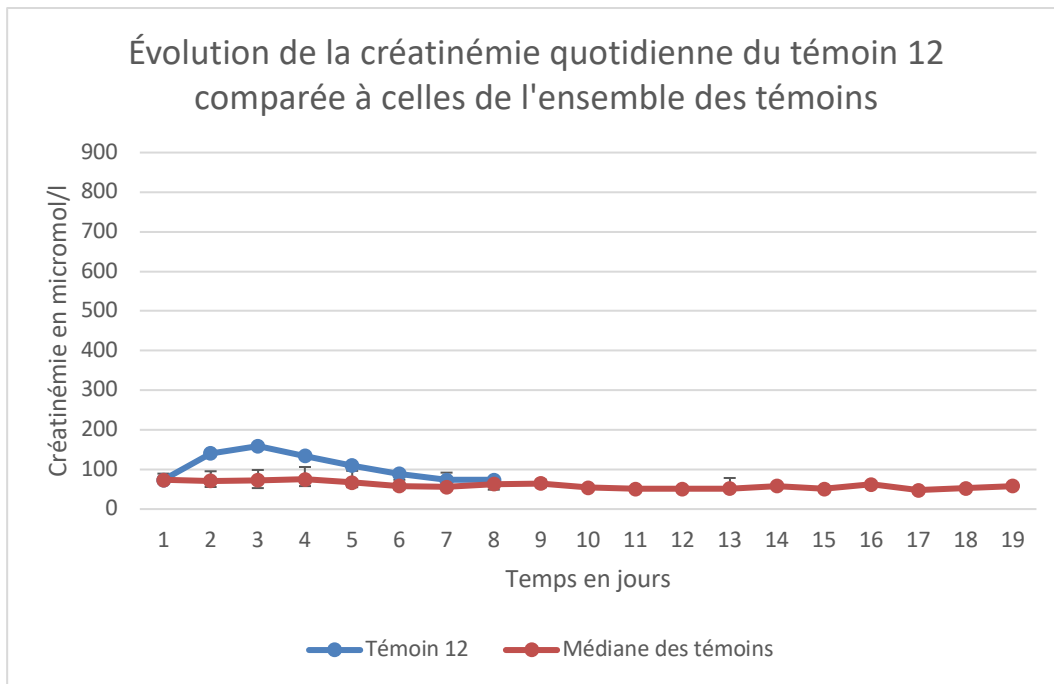


Figure 28 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du témoin 12 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

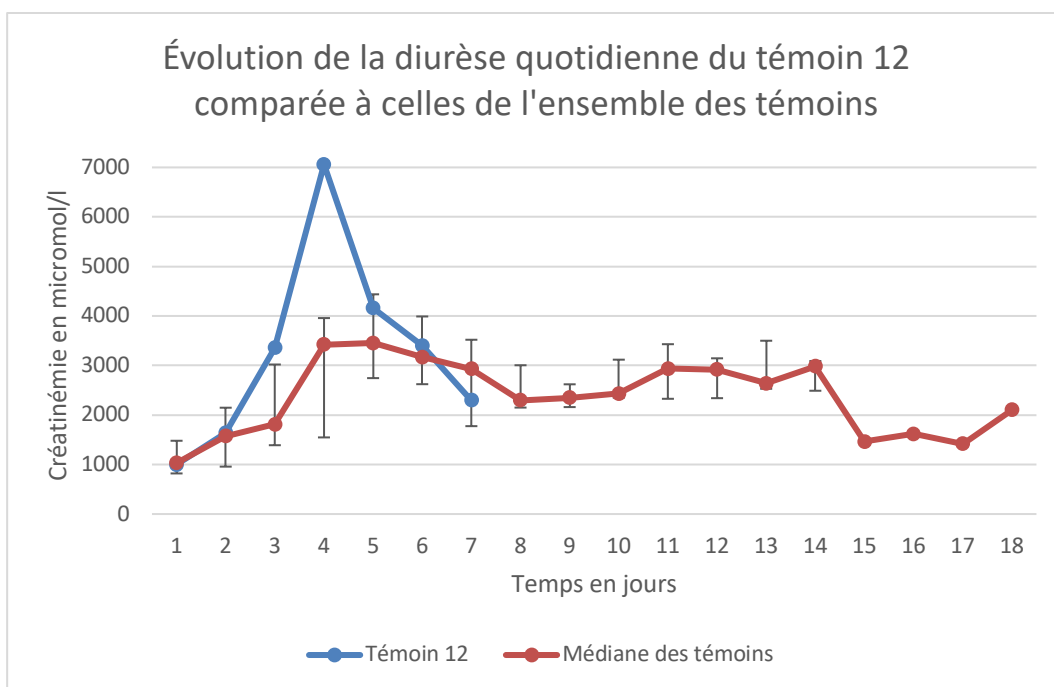


Figure 29 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du témoin 12 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

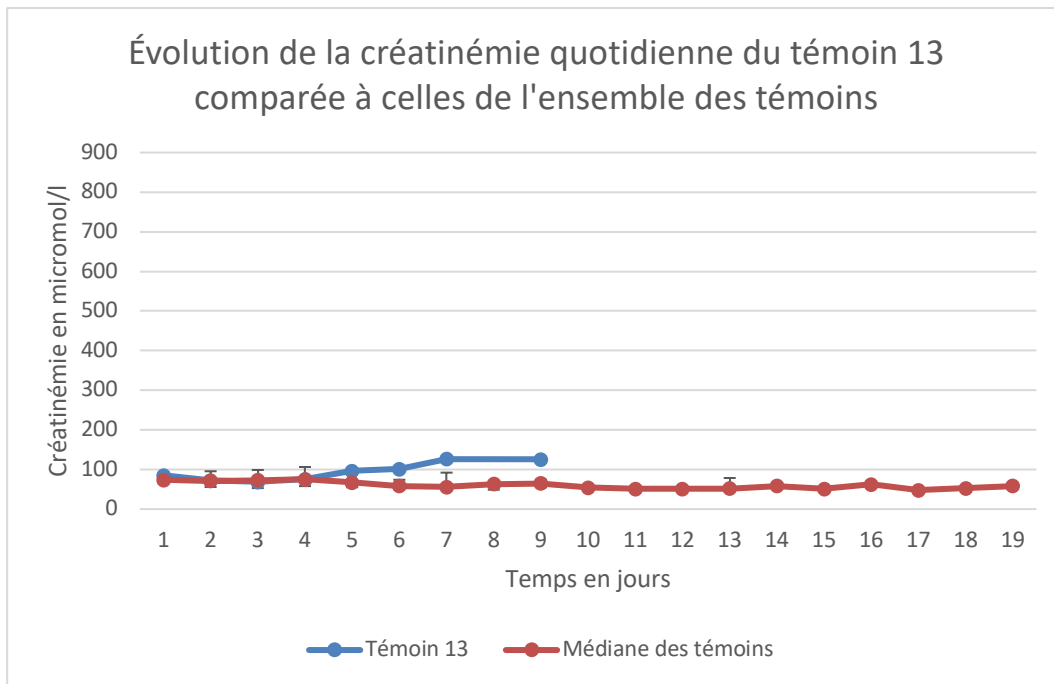


Figure 30 : Graphique représentant l'évolution de la créatinémie quotidienne du témoin 13 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

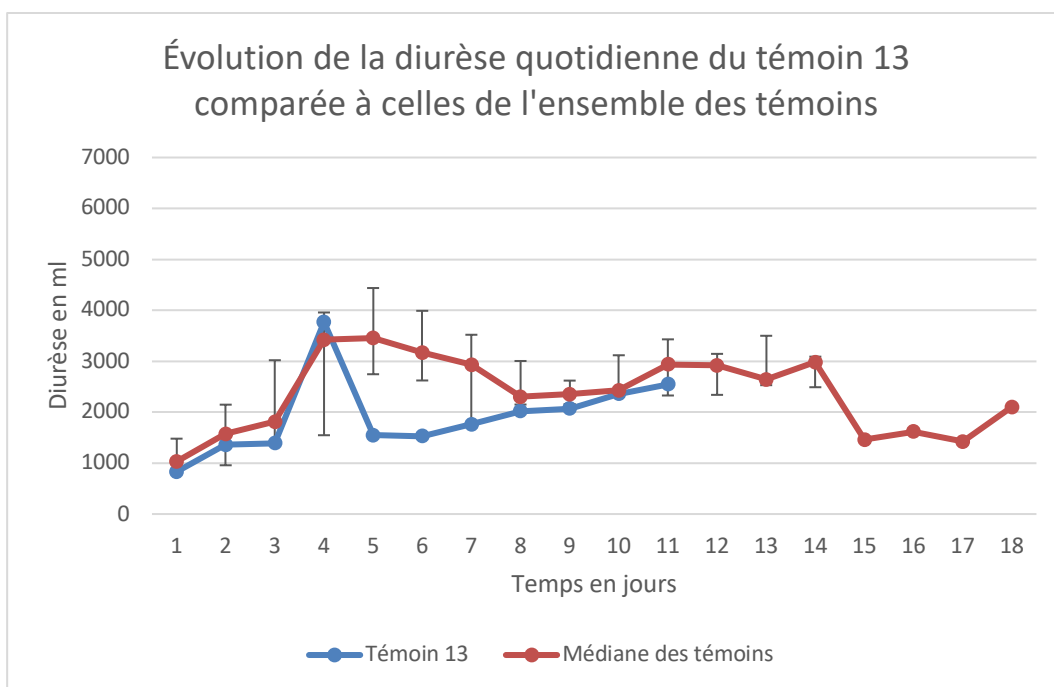


Figure 31 : Graphique représentant l'évolution de la diurèse quotidienne du témoin 12 au cours de son séjour en réanimation comparée à celle de l'ensemble des témoins en fonction du temps. Pour les témoins, chaque point représente la médiane et les barres verticales les interquartiles. Avec le temps, le nombre de témoins diminue et à J19 tous les témoins étaient sortis sur service de réanimation.

Même si l'augmentation de la créatininémie et la baisse de la diurèse avaient tendance à être moins marquées que chez les patients ayant une cristallurie, ces 4 patients témoins ont développé une insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO [22]. Les témoins 5, 9 et 12 ont eu une augmentation de créatininémie dès les premières heures qui ont suivi l'admission dans le service de réanimation. Les patients témoins 5 et 9 ont présenté un pic de créatininémie 2 jours après leurs entrées dans le service avec des valeurs maximales respectives de 126 et 151 $\mu\text{mol/l}$ tandis que le patient témoin 12 avait un pic de créatininémie à 159 $\mu\text{mol/l}$ après 3 jours d'hospitalisation. Le témoin 13 avait une augmentation de la créatininémie plus tardive qui a débuté au 4^{ème} jour d'hospitalisation avec un pic de créatininémie à 126 $\mu\text{mol/l}$ au 6^{ème} jour. Chez les témoins 5 et 9, la créatininémie s'est normalisée au bout de 2 jours et 5 jours, respectivement. Le patient témoin 13 a quitté le service avant de corriger sa créatininémie.

La diurèse a diminué après 2 jours pour le témoin 5, 3 jours pour le témoin 9 et 4 jours pour les témoins 12 et 13. Les nadirs ont été atteints en 4 jours pour le témoin 5, 3 jours pour le témoin 12 et 1 jour pour les témoins 9 et 13. Ainsi, seul le témoin 4 a eu un nadir de la diurèse plus tardif que son pic de créatininémie. La valeur minimale de diurèse était de 1400 ml/24h pour le témoin 5, de 3480 ml/24h pour le témoin 9, de 2300 ml/24h pour le témoin 12 et de 1550 ml/24h pour le témoin 13.

IV. Caractéristiques et modalités de survenue des cristalluries

Six patients sur 7 qui ont présenté une cristallurie ont développé une insuffisance rénale associant une augmentation de la créatininémie et une chute de la diurèse. En comparaison avec les témoins, l'insuffisance rénale aiguë secondaire à la cristallurie se développe plus tardivement que la tubulopathie observée chez certains patients témoins, avec un délai médian de 3,5 jours après l'admission contre 0 jours.

La sévérité de l'insuffisance rénale aiguë était plus importante chez les patients ayant une cristallurie que chez les patients témoins ($p = 0$). En effet, l'insuffisance rénale aiguë était de stade 3 (selon les critères de classification KDIGO [22]) lorsqu'elle était secondaire à une cristallurie, alors qu'un seul témoin a développé une insuffisance rénale aiguë de stade 2 tandis que les 3 autres patients ont eu une insuffisance rénale aiguë de stade 1 (toujours selon les critères de classification KDIGO [22]). Le pic de créatininémie était en effet significativement plus élevé en cas de cristallurie (créatininémie médiane : 295 $\mu\text{mol/l}$ [interquartiles : 223 - 415 $\mu\text{mol/l}$] contre 101 $\mu\text{mol/l}$ [interquartiles : 72 - 119 $\mu\text{mol/l}$] : $p < 0,05$) et le nadir de diurèse quotidienne était plus bas en cas de cristallurie (médiane : 510 ml/24h [interquartiles : 275 - 715 ml/24h] contre 965 ml/24h [interquartiles : 795 - 1360

ml/24h] : $p < 0,05$). De plus, 2 patients ayant présenté une cristallurie ont nécessité une épuration extra-rénale alors que ça n'était jamais le cas pour les patients témoins. Les patients du groupe des cas ont également mis plus de temps à récupérer une fonction rénale normale ($p = 0,36$) puisque la durée médiane de rétablissement était de 7,5 jours pour les cas (interquartiles : 2,75 - 12,5) tandis qu'il était de 2 jours pour les témoins (interquartiles : 2 - 3,5).

Enfin, aucun des patients témoins n'a présenté d'hématurie au cours de l'épisode d'insuffisance rénale aiguë alors que ce fut le cas chez 5 des 7 patients ayant développé une cristallurie. L'hématurie présentée par le patient 5 dont la cristallurie ne s'est pas compliquée d'insuffisance rénale aiguë a permis le diagnostic de la complication de l'antibiothérapie. Le tableau 9 résume les caractéristiques et modalités de survenue d'insuffisance rénale dans les groupes des patients cas et témoins

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques et modalités de survenue des insuffisances rénales dans les groupes des patients cas et celui des patients témoins

Paramètres	Cas	Témoins	Valeur de P
Insuffisance rénale	6 (86%)	4 (25%)	0,02
Délai de survenue de l'Insuffisance Rénale (en jours)	3,5 (3 – 4,75)	0 (0 – 1)	0,08
Gravité de l'Insuffisance Rénale (selon les critères KDIGO)	3 (3 – 3)	1 (1 – 2)	0,00
Nécessité d'épuration extra-rénale	2 (29%)	0	0,08
Créatinémie la plus haute (en $\mu\text{mol/l}$)	295 (223 – 415)	101 (72 – 119)	0,00
Diurèse la plus basse (en ml)	510 (275 – 715)	965 (795 – 1360)	0,03
Hématurie	5 (31%)	0	0,00
Délai de récupération totale (en jours)	7,5 (2,75 – 12,5)	2 (2 – 3,5)	0,36

V. Potentiels facteurs explicatifs

La dose quotidienne moyenne d'Amoxicilline reçue par les patients qui ont développé une cristallurie avaient tendance à être supérieure à la dose moyenne reçue par les patients témoins, sans que la différence n'atteigne le seuil de significativité (dose médiane : 176 mg/kg/j [interquartiles : 163 - 192 mg/kg/j] contre 143 mg/kg/j [interquartiles : 83 - 181 mg/kg/j] : $p = 0,08$). Un résultat similaire est obtenu lorsqu'on compare la dose quotidienne d'Amoxicilline reçue par rapport au poids prédit par la taille entre les patients qui ont développé une cristallurie et les patients témoins (dose médiane : 200 mg/kg/j [interquartiles : 171 - 242 mg/kg/j] contre 167 mg/kg/j [interquartiles : 127 - 186] : $p = 0,09$).

Un seul patient ayant développé une cristallurie (cas 2) a reçu un vasopresseur (la Norépinephrine) afin de traiter un état de choc alors que 5 patients témoins ont reçu des vasopresseurs (Épinephrine et Norépinephrine) dont un seul a eu une insuffisance rénale (témoin 12) ; cette différence n'étant pas significative.

Six patients ayant eu une cristallurie ont reçu un produit néphrotoxique contre 9 patients témoins, 4 cas ont reçu un produit de contraste iodé contre 8 témoins, 4 cas ont reçu un soluté de remplissage contre 7 témoins et que 5 cas ont reçu du furosémide contre 10 témoins. Ces différences n'étaient pas significatives.

Le Tableau 10 regroupe les informations précédemment énoncées.

Tableau 10 : Comparaison des molécules administrées aux patients des groupes des cas et des témoins et leurs dosages

Paramètres	Cas	Témoins	Valeur de p pour le test de Fisher
Dose reçue (en g/j)	12 (12 – 12)	12 (8 – 12)	0,27
Dose reçue rapportée au poids (mg/kg/j)	176 (163 – 192)	143 (83 – 181)	0,08
Dose reçue rapportée au poids prédit par la taille (mg/kg/j)	200 (171 – 242)	167 (127 – 186)	0,09
Dose reçue rapportée à la SC (en g/m²/j)	6,6 (5,7 – 7,3)	6,25 (4,6 – 6,8)	0,20
Dose totale reçue au moment de la cristallurie	32 (25,5 – 63,5)	-	-
Dose d'Épinephrine reçue (en mg/h)	-	1,67 (1,01 – 3,33)	-
Durée de traitement sous Épinephrine (en heures)	-	6 (4 – 13)	-
Dose de Norépinephrine (en mg/h)	2 (2 – 2)	1,14 (0,9 – 5,96)	0,68
Durée de traitement sous Norépinephrine (en heures)	2 (2 – 2)	6,5 (1 – 12,5)	0,61
Produits néphrotoxiques	6 (86%)	9 (56%)	0,35
Produits de contraste iodés	4 (57%)	8 (50%)	1
Solutés de remplissage	4 (57%)	7 (44%)	0,67
Furosémide	5 (71%)	10 (62%)	1

Discussion

L'insuffisance rénale aiguë secondaire à une cristallurie était caractérisée le plus souvent par la survenue d'une hématurie, d'un pic de créatininémie supérieur et plus tardif et d'un délai plus long de récupération d'une fonction rénale normale que ceux des tubulopathies aiguës constatées chez certains patients témoins. Alors que les caractéristiques des patients étaient comparables à l'admission en réanimation soulignant la qualité de l'appariement, les patients ayant présenté une cristallurie avaient une tendance à avoir reçu des doses d'Amoxicilline plus importantes que les patients témoins, alors que les autres facteurs pouvant contribuer au développement d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient de réanimation étaient comparables entre les groupes.

I. Caractéristiques de l'insuffisance rénale lors d'une cristallurie

L'insuffisance rénale aiguë survenait de manière plus tardive en cas de cristallurie qu'en cas de tubulopathie aiguë secondaire à une défaillance circulatoire. On peut supposer que cette différence certes non significative de délai de survenue de l'insuffisance rénale aiguë entre les deux groupes est probablement due au fait que les cristalluries sous Amoxicilline nécessitent des concentrations urinaires importantes en antibiotique afin de commencer à se développer. Ces concentrations n'ont probablement été atteintes qu'au bout de plusieurs jours de traitement. De plus, le délai d'apparition de la cristallurie dépend aussi de l'état d'hydratation du patient et de son pH urinaire. Inversement, le délai de survenue d'une tubulopathie aiguë chez un patient admis en réanimation avec une fonction rénale normale est plus rapide et survient typiquement dans les premiers jours car l'insuffisance rénale aiguë est une des défaillances d'organe les plus fréquentes avec l'insuffisance circulatoire et l'insuffisance respiratoire aiguë.

L'insuffisance rénale aiguë secondaire à une cristallurie était caractérisée par l'augmentation brutale de la créatininémie et la chute brutale de la diurèse. Ainsi, en moins de 24 heures, on a observé des pics de créatininémie 8 à 9 fois supérieurs à la normale qui étaient associés le plus souvent à une oligurie voire à une anurie et pouvait même nécessiter le recours à des séances d'épuration extra-rénale.

En se référant à la classification KDIGO [22], l'insuffisance rénale aiguë secondaire à une cristallurie était en effet plus sévères de les tubulopathie aiguës observées chez certains patients témoins puisque tous les patients avaient un stade 3 et 2 d'entre eux ont eu recours à l'épuration extra-rénale, alors que les patients témoins avaient une insuffisance rénale aiguë de stade 1 ou 2 et qu'aucun d'entre eux n'a eu besoin de séances d'épuration extra-rénale.

Les patients qui ont développé une cristallurie ont récupéré une fonction rénale normale avec un délai plus long que les patients du groupe témoins qui avaient une tubulopathie aiguë. Cela est très probablement dû au fait que le temps nécessaire à la diminution de la concentration urinaire en Amoxicilline au-dessous de la concentration critique responsable de la cristallurie et à la dissolution des cristaux dans les urines après l'arrêt du traitement antibiotique a été supérieur à celui requis pour la récupération de la nécrose tubulaire aiguë. Néanmoins, le délai de réversibilité d'une tubulopathie aiguë est très variable en fonction du ou des mécanismes responsables et peut varier ainsi de quelques jours à plusieurs semaines.

Nos résultats sont en accord avec le rapport d'enquête de l'ANSM [1] et avec ceux d'une étude publiée précédemment [21]. Tout d'abord, le fait qu'un seul des patients ayant développé une cristallurie ait été hospitalisé avant 2010 montre une tendance en faveur de l'augmentation de l'incidence des cristalluries sous Amoxicilline comme cela a pu être notifié par l'ANSM [1] et par V. Zeller et al. [21]. De plus, l'étude de V. Zeller et al. [21] souligne tout comme nous l'importance du pic de créatinémie lors des insuffisance rénales secondaires à la cristallurie sous Amoxicilline avec une créatininémie pouvant atteindre jusqu'à 8 fois la valeur normale.

Néanmoins, certaines différences avec l'étude de V. Zeller et al. [21] sont à noter. Ces différences concernent le délai de survenue des cristalluries et le délai de récupération d'une fonction rénale normale. Ainsi, les cristalluries sont apparues plus rapidement chez nos patients avec un délai médian de 3,5 jours après le début du traitement alors que chez les patients décrits par V. Zeller et al. [21], ce délai médian atteignait 15 jours. Cette différence peut s'expliquer potentiellement par une quantité d'Amoxicilline supérieure et la coexistence d'autres facteurs pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë chez les patients de réanimation de la présente étude. Par ailleurs, le délai médian de récupération d'une fonction rénale normale a été plus rapide dans l'étude présente que dans celle de V. Zeller et al. [21], à savoir 7,5 jours contre 13 jours. Cette différence peut s'expliquer par l'existence de comorbidités et de profils de patients sélectionnés non comparables entre les deux études. En effet, notre étude a été menée chez des patients pour qui l'Amoxicilline était indiquée dans le traitement d'une endocardite infectieuse, d'une méningite infectieuse ou d'une méningo-encéphalite infectieuse alors que les patients de l'étude de V. Zeller et al. [21] ont tous reçu de l'Amoxicilline à fortes doses dans le but de traiter une infection ostéo-articulaire. C'est pourquoi la fonction rénale de base de ces patients était probablement altérée, à la différence de celle de nos patients. Ceci explique donc la lenteur de récupération de l'épisode d'insuffisance rénale aiguë dans l'étude précédemment publiée [21]. De plus, contrairement à nos malades, aucun des patients sélectionnés dans l'étude de V. Zeller et al. [21] n'a été

hospitalisé dans un service de réanimation. Or, comme nous avons pu le voir précédemment dans la partie « Généralités », la pharmacocinétique des antibiotiques peut être fortement modifiée chez les patients en réanimation du fait de la modification des volumes de distributions et des vitesses d'élimination des médicaments chez ces patients [23]. Cela peut aussi expliquer la différence de délai de récupération d'une fonction rénale normale observée entre les deux études.

II. Les facteurs favorisant les cristalluries

La principale différence proche du seuil de significativité entre les patients ayant développé une cristallurie et les patients témoins était la dose cumulée d'Amoxicilline reçue, que celle-ci ait été rapportée au poids réel, au poids prédit par la taille ou à la surface corporelle. Ceci souligne la nécessité d'avoir reçu une dose suffisante d'antibiotique par voie intraveineuse pour atteindre une concentration critique d'Amoxicilline dans les urines et pouvoir secondairement développer une cristallurie. En revanche, aucun autre paramètre connu pour être lié à la survenue d'insuffisance rénale aiguë en réanimation n'était significativement différent entre les deux groupes de patients, qu'il s'agisse notamment de l'administration de produits de contraste, de médicaments néphrotoxiques, ou la présence d'un état de choc nécessitant un support vasopresseur. Cette tendance confirme ce qui avait été rapporté par le Rapport d'enquête de l'ANSM de 2017 selon lequel l'administration de fortes posologies d'Amoxicilline était le principal facteur favorisant la survenue de cristalluries sous Amoxicilline [1].

La mesure du pH urinaire, le dosage de la concentration sanguine résiduelle en Amoxicilline et le dosage de la concentration urinaire en Amoxicilline chez les patients de réanimation qui requièrent un traitement par Amoxicilline à fortes doses pourrait permettre de mieux adapter la posologie du médicament pour éviter un surdosage qui pourrait exposer au risque de développement d'une cristallurie. Il serait intéressant d'évaluer l'intérêt d'intégrer ces mesures et dosages en routine lors des traitements par Amoxicilline à fortes doses dans la prévention des cristalluries.

A ce jour, l'ajustement individuel des doses sur la base des concentrations est peu pratiqué en routine, même pour les fortes doses. Néanmoins conjointement la Société Française d'Anesthésie et Réanimation et la société Française de Pharmacologie et Thérapeutique viennent de publier des recommandations pour l'optimisation des traitements par bêta-lactamines par Suivi Thérapeutique Pharmacologique pour les patients de réanimation [24]. Le constat de départ était une très grande variabilité de la pharmacocinétique de ces produits avec des concentrations pouvant varier d'un facteur de 100 d'un patient à l'autre pour une même dose administrée. Les cibles proposées dans ces recommandations

sur la base de [24] sont pour l'amoxicilline une concentration plasmatique minimum (C_{min}) ou une concentration plasmatique minimum de la forme libre (fC_{min}) après administration intermittente supérieure à 4 fois la CMI. Dans le cas d'une administration en perfusion continue, la cible proposée est une C_{min} (ou une concentration à l'état stable C_{ss}) inférieur 80 mg/L. Dans le cas d'infection non-documentée, une C_{min} ou une C_{ss} comprise entre 40 et 80 mg/L sont recommandées.

III. Limites de l'étude menée

Ce travail a toutes les limites d'une étude rétrospective monocentrique sur une pathologie peu fréquente. Outre le problème de certaines données manquantes inhérent au dessin de l'étude, la concentration sanguine en Amoxicilline et le pH urinaire n'ont pas été mesurés. De plus, le faible effectif de la population d'étude en limite la puissance, notamment pour identifier des facteurs indépendamment liés à la survenue d'une cristallurie chez un patient sous Amoxicilline à forte dose.

Néanmoins, il s'agit de la première étude cas-témoins portant sur la survenue de cristalluries secondaires à une antibiothérapie par Amoxicilline à fortes doses chez des patients admis en réanimation. L'appariement entre cas et témoins a été adéquate comme le reflète l'absence de différence statistiquement significative à l'admission en réanimation entre les deux groupes. Ceci a permis de comparer les caractéristiques des insuffisances rénales aiguës secondaires à une cristallurie sous Amoxicilline à forte dose avec celles des tubulopathies aiguës habituellement rencontrées chez les patients en état critique. Hormis l'étude, la revue de la littérature récente n'a identifié que des cas cliniques isolés [13] [21] [25], dont aucun ne concernait de patients en réanimation.

Une autre limite de l'étude est que nous ne disposions pas de concentrations plasmatiques d'amoxicilline. Il n'a donc pas été possible d'étudier les relations concentrations-effets et notamment les relations C_{min} /cristallurie. Les récentes recommandations des Sociétés Françaises d'Anesthésie et Réanimation et de Pharmacologie et Thérapeutique alertent sur la grande variabilité pharmacocinétique de l'amoxicilline, variabilité inter-patient mais aussi variabilité intra-patient au cours du temps. A ce jour, aucune étude n'a validé l'intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'Amoxicilline et ces cibles dans une étude prospective avec un suivi longitudinal des concentrations plasmatiques.

Conclusion

Les cristalluries sont peu fréquentes en réanimation mais souvent compliquées d'une insuffisance rénale aiguë. A la différence des autres causes d'insuffisance rénale aiguë, la fonction rénale se dégrade très rapidement, l'insuffisance rénale est sévère, le débit urinaire est toujours fortement diminué - parfois jusqu'à l'anurie - et le recours à des séances d'épurations extra-rénales est parfois nécessaire. L'arrêt transitoire du traitement par Amoxicilline, la réhydratation du patient et l'alcalinisation des urines permettent d'obtenir dans tous les cas de récupérer une fonction rénale normale.

Ces résultats nécessitent d'être confirmés prospectivement sur une cohorte multicentrique plus importante, incluant divers profils de patients (soins intensifs de cardiologie ou de maladies infectieuses par exemple).

Références bibliographiques

- [1] Rapport d'expertise du Comité technique de pharmacovigilance du 12/09/2017 - ANSM
- [2] W. Sculfort, L'appareillage de l'enfant sourd profond pré lingual: de la prothèse conventionnelle à l'implant cochléaire. Paris : Dunod, 2006.
- [3] Lode H, Janisch P, Küpper G. [Clinical pharmacology of three ampicillins and amoxicillin by oral application]. *Adv Clin Pharmacol.* 1974;7:35-9.
- [4] Zarowny D, Ogilvie R, Tamblyn D, MacLeod C, Ruedy J. Pharmacokinetics of amoxicillin. *Clin Pharmacol Ther.* déc 1974;16(6):1045-51.
- [5] Vree TB, Hekster YA, Baars AM, Van der Kleijn E. Rapid determination of amoxycillin (clamoxyl) and ampicillin (penbritin) in body fluids of many by means of high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1 mai 1978;145(3):496-501.
- [6] RCP du Clamoxyl® 1g, poudre pour solution injectable (IM-IV)
- [7] Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 23 52004) 1020-1026
- [8] SPILF, 17^{ème} Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse : Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), 19 Nov 2008, Paris
- [9] Daudon M. [Drug-induced urinary calculi in 1999]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* déc 1999;9(6):1023-33
- [10] Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med.* nov 2015;53 Suppl 2:s1479-1487.
- [11] Sjövall J, Westerlund D, Alván G. Renal excretion of intravenously infused amoxycillin and ampicillin. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1985;19(2):191-201.
- [12] Mulay SR, Anders H-J. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* avr 2017;13(4):226-40.
- [13] Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'guyen Y, Robbins A, Lebrun D [Macroscopic amoxicillin crystalluria]. *Lancet* Feb. 2015 doi: 10.1016
- [14] Boffa JJ, De Preneuf H, Bouadma L, Daudon M, Pallot JL. [Acute renal failure after amoxicillin crystallization]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 8 avr 2000;29(13):699-701.
- [15] Fogazzi GB, Cantù M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxycillin, a rare but possible cause of crystalluria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* janv 2003;18(1):212-4.

- [16] Moesch C, Ravasse P, Leroyer R, Rince M. [Various types of crystalluria due to amoxicillin]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1990;48(5):331-2.
- [17] Haymann J-P, Vinsonneau C, Girshovich A, Daudon M. [Acute obstructive nephropathy: A pathophysiological view]. *Nephrol Ther.* avr 2017;13 Suppl 1:S1-5.
- [18] Girardet P, Anglade D, Durand M, Duret J. Scores de gravité en réanimation. Conférences d'actualisation SFAR 1999.
- [19] Le Gall J, Loirat P, Alperovitch A. Simplified Acute Physiological Score for intensive care patients. *Lancet* 1983 ; 2 : 741.
- [20] Vincent JL, Moreno R, Takala R, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG [The SOFA score to describe organ dysfunction/failure]. *Inten. Car. Med.* (1996) 22:707-710
- [21] Zeller V, Puyraimond-Zemmour D, Sené T, Lidove O, Meyssonier V, Ziza J-M. Amoxicillin Crystalluria, an Emerging Complication with an Old and Well-Known Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* Mai 2016;60(5):3248.
- [22] Official Journal of The International Society of Nephrology, March 2012, Volume 2, Supplement 1, KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
- [23] Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques chez les patients de réanimation. 2005, Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française
- [24] Guilhaumou et al. *Critical Care* (2019) 23:10. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)
- [25] Couto J, Pontes dos Santos L, Alves J, López R, Maldonad C. Amoxicillin crystalluria: a rare side-effect of a commonly prescribed antibiotic. *EJCRIM* 2017;4: doi:10.12890/2017_000736

Annexe : Modèle de la fiche de recueil des données

Date et heure d'entrée en réanimation : //

Date de sortie de réanimation : //

Patient à son admission

Âge	Sexe	Taille	Poids			Surface corporelle	Pression artérielle		
			Habituel	À l'admission	À l'Insuffisance rénale		Systolique	Diastolique	Moyenne

Protidémie	Hémoglobinémie	Hématocrite	Lactates

PaO ₂ /FiO ₂	Plaquettes	Bilirubine	Administration d'hypertenseur ? OUI/NON (Quel hypertenseur et à quelle dose ?)	Glasgow	Clairance de la créatinine (MDRD)	Créatinémie	Créatinurie	Clairance de la créatinine calculée	Score SOFAR	Score IGS 2

Motif d'admission :

Antécédents :

Diabète	Hypertension	AOMI	AVC	Insuffisance rénale chronique
OUI/NON	OUI/NON	OUI/NON	OUI/NON	OUI/NON

Antibiotique(s)

Molécule	Voie d'administration	Dose	Posologie	Date de début du traitement	Date de survenue de la cristallurie	Dose totale d'antibiotique reçue au moment de la cristallurie

Molécule(s) néphrotoxique(s) ou modifiant le pH urinaire

Molécule	Voie d'administration	Dose	Posologie	Date de début du traitement	Dose totale reçue au moment de la cristallurie

Autre(s) traitement(s) associé(s) avant la survenue de la cristallurie

Remplissage vasculaire	Cristalloïde/Colloïde (si colloïde, lequel ?)	Volume total
OUI/NON		

Utilisation de Furosémide	Dose maximale par jour	Durée totale d'administration	Dose totale administrée
OUI/NON			

Complication(s) induite(s)

Date et heure de survenue de la cristallurie :

Insuffisance rénale aiguë (comme définie par les critères KDIGO) : OUI/NON

Gravité de l'insuffisance rénale aiguë (selon les critères KDIGO) : Stade 1, 2, 3 ?

Nécessité d'un traitement par dialyse : OUI/NON

Hématurie macroscopique : OUI/NON

Cristallurie : Avérée/Suspectée/Absente (forme des cristaux ?)

Examens complémentaires et leurs suivis :

Jour	Pression artérielle la plus basse			Clairance de la créatinine (MDRD)	Diurèse sur 24 heures	Créatinémie	Créatinurie	Clairance de la créatinine calculée	Poids
	Systolique	Diastolique	Moyenne						
J1									
J2									
J3									
J4									
J5									
J6									
J7									
J8									

Évolution de l'état du patient et commentaires :

Diagnostic de sortie de réanimation :

Poids à la sortie de la réanimation :

Statut vital à la sortie de réanimation :

Délai de reprise de la diurèse suite à la cristallurie :

Délai de récupération totale de la fonction rénale suite à la cristallurie :

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Cristalluries sous Amoxicilline à fortes doses

Depuis 2010, on constate une augmentation du nombre de cas des cristalluries sous Amoxicilline à fortes doses sans explication précise. Le but de ce travail était de décrire les caractéristiques des insuffisances rénales aiguës secondaires aux cristalluries et les facteurs pouvant favoriser la survenue de cet effet indésirable. Il s'agit d'une étude cas-témoin rétrospective monocentrique (2007 – 2017) fondée sur des données de routine concernant des patients hospitalisés en réanimation pour une infection aiguë nécessitant de fortes doses d'Amoxicilline. Parmi les 251 patients ayant reçu une forte dose d'Amoxicilline pendant la période d'étude, 7 ont développé une cristallurie, dont 6 une insuffisance rénale aiguë, et 16 patients ont été sélectionnés comme témoins. Les caractéristiques des patients ayant développé une cristallurie étaient comparables à celles des témoins à l'admission en réanimation. La dose d'Amoxicilline administrée était le principal facteur favorisant la survenue des cristalluries. L'insuffisance rénale aiguë liée à une cristallurie survenait plus tardivement après l'admission, était plus sévère et régressait moins rapidement que les autres causes d'insuffisance rénale aiguë observées chez 4 des X patients témoins. Tous les patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë secondaire à une cristallurie ont récupéré une fonction rénale normale. Ces résultats nécessitent d'être confirmés prospectivement sur une cohorte multicentrique plus importante, incluant divers profils de patients (soins intensifs de cardiologie ou de maladies infectieuses par exemple).

Mots-clés : Amoxicilline, Cristallurie, Insuffisance rénale aiguë

Crystallurias under Amoxicillin in high doses

Since 2010, there has been an increase in the number of cases of crystallurias under Amoxicillin in high doses without precise explanation. The purpose of this work was to describe the characteristics of acute renal failure secondary to crystalluria and the factors that may contribute to the occurrence of this adverse effect. This is a single-center, retrospective case-control study (2007 - 2017) based on routine data from hospitalized patients in intensive care for acute infection requiring high doses of Amoxicillin. Of the 251 patients who received a high dose of Amoxicillin during the study period, 7 developed crystalluria, including 6 acute renal failure, and 16 patients were selected as controls. The characteristics of the patients who developed crystalluria were similar to those of the controls on admission to intensive care. The dose of Amoxicillin administered was the main factor promoting the occurrence of crystalluria. Acute crystalluria-related acute renal failure occurred later than admission, was more severe, and decreased less rapidly than other causes of acute renal failure observed in 4 of the X control patients. All patients with acute renal failure secondary to crystalluria recovered normal renal function. These results need to be prospectively confirmed in a larger multicenter cohort, including various patient profiles (intensive care for cardiology or infectious diseases, for example).

Keywords : Amoxicillin, Crystalluria, Acute renal failure



