

2018-2019

Thèse
Pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Incidence de la toxicité rénale de l'Amoxicilline à forte dose administrée par voie parentérale

Dellamaggiore Juliette

Née le 11 juillet 1994, à Brou sur Chantereine (77)

Sous la direction du Pr AUGUSTO Jean-François
Et du Pr EVEILLARD Matthieu

Membres du Jury
Pr FAURE Sébastien | Président
Pr AUGUSTO Jean-François | Directeur
Pr EVEILLARD Matthieu | Co-directeur
Dr DRABLIER Guillaume | Membre
Dr GARNIER Anne-Sophie | Membre
Dr LAGARCE Laurence | Membre

Soutenue publiquement le :
25 juin 2019



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).

Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.

Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :

<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modifications) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Juliette DELLAMAGGIORE

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
Partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
Constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
Pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant(e) le 06/ 01/ 2019

Juliette Dellamaggiore

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine

KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie

TANGUY-SCHMIDT Aline
TESSIER-CAZENEUVE Christine
TRZEPIZUR Wojciech

Hématologie ; transfusion
Médecine Générale
Pneumologie

Médecine
Médecine
Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan
BARBEROUSSE Michel
BRUNOIS-DEBU Isabelle
CHIKH Yamina
FISBACH Martine
O'SULLIVAN Kayleigh

Anglais
Informatique
Anglais
Économie-Gestion
Anglais
Anglais

Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine
Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal
LAFFILHE Jean-Louis
MOAL Frédéric

Pharmacie Industrielle
Officine
Pharmacie clinique

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)
KILANI Jaafar
WAKIM Jamal (Mme)

Physiologie
Biotechnologie
Biochimie et biomoléculaire

Pharmacie
Pharmacie
Médecine

AHU

BRIS Céline
CHAPPE Marion
LEBRETON Vincent

Biochimie et biologie moléculaires
Pharmacotechnie
Pharmacotechnie

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume

Chimie organique

Pharmacie

REMERCIEMENTS

Au Professeur Sébastien FAURE,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Merci pour vos enseignements au cours de mon cursus universitaire.

Au Professeur Jean-François AUGUSTO,

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée, votre précieuse disponibilité et votre investissement dans l'élaboration de ce travail.

Au Professeur Matthieu EVEILLARD,

D'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Merci pour vos enseignements au cours de mon cursus universitaire.

Au Docteur Guillaume DRABLIER,

Pour avoir participé à l'élaboration de ce travail et de me faire l'honneur d'être membre du jury.

Au Docteur Anne-Sophie GARNIER et au Docteur Laurence LAGARCE,

Pour me faire l'honneur d'être membres du jury et d'avoir pris le temps de juger mon travail.

A Quentin ROULEAUD,

Pour l'aide que tu m'as apportée dans l'élaboration de ce travail. Je te remercie.

Mme Pascale CHANZY,

Pour avoir été ma maitre de stage pendant mes études, pour tout ce que vous m'avez appris avec Isabelle et Chantal.

Mme Jacqueline ALBIOL,

Pour avoir été ma maitre de stage pendant ma sixième année, pour votre sympathie, votre aide et votre bienveillance à mon égard, ainsi qu'à Damien et Marina de m'avoir si bien intégrée et pour votre soutien dans l'élaboration de cette thèse.

A mes parents, pour votre soutien indéfectible. Merci pour votre amour sans limite.

A mes sœurs, Clémence, Victoire et Quitterie, Merci d'avoir veillées sur moi pendant toutes ses années.

A mes grands- Parents, pour leur soutien et leur bienveillance.

A mes fidèles amies : Agathe, Marie, Aude, Jeanne, Lauranne, Mathilde, Pauline & Victoire. J'espère que le temps saura préserver notre précieuse amitié.

A tous mes amis de Pharmacie qui ont rendu mes années d'études encore plus belles : Alexandre, Arthur, Jean-Noël Audrey, Xavier, Siméon, Clémence, Diane, Mégane, Thibaud, Prescilla, Nicolas, Victor, Baptiste, Édouard, Adélie, Louis et les autres.

A Emile, pour son Amour, sa patience et sa bienveillance.

LISTE DES ABREVIATIONS

AICN: amoxicillin induced crystal nephropathy

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

AKI: acute kidney injury

AMX: amoxicilline

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IM : Intra-musculaire

IV : intra-veineux

IRA : Insuffisance rénale aigue

LCR : Liquide céphalo-rachidien

PLP : transpeptidases et carboxypeptidases

RCP : résumé caractéristique produit

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS	4
REMERCIEMENTS	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
I. INTRODUCTION	12
II. AMOXICILLINE : GENERALITES.....	12
A. PHARMACODYNAMIE	13
B. PHARMACOCINETIQUE	13
C. SPECTRE D'ACTION	14
D. INDICATIONS	14
E. PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES	15
III. CRISTALLURIE : GENERALITES.....	15
A. DEFINITION DE LA CRISTALLURIE MEDICAMENTEUSE.	15
A. CRISTALLURIES SECONDAIRES A L'AMOXICILLINE.....	16
1. FACTEURS FAVORISANTS.....	17
2. ÉTUDE DES URINES EN MICROSCOPIE	17
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES	18
4. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS.	18
IV. OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE :	19
ARTICLE	20
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	22
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	23

I. Introduction

L'amoxicilline peut être responsable d'épisodes d'insuffisance rénale aigue (IRA) par deux mécanismes principaux : des réactions immuno-allergiques ou des cristalluries, responsables d'atteintes interstitielles aigues ou de nécroses tubulaires aigues.

Les IRA secondaires à des cristalluries sont la conséquence de la cristallisation de l'amoxicilline dans les tubules rénaux. Rapportée exceptionnellement dans la littérature autrefois, cette complication survient principalement lorsque l'amoxicilline sodique est administrée par voie parentérale et à forte dose (> 8g/jour). Depuis 2010, la fréquence de cette complication semble en nette augmentation sur les données des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (**Figure 1**) (1).

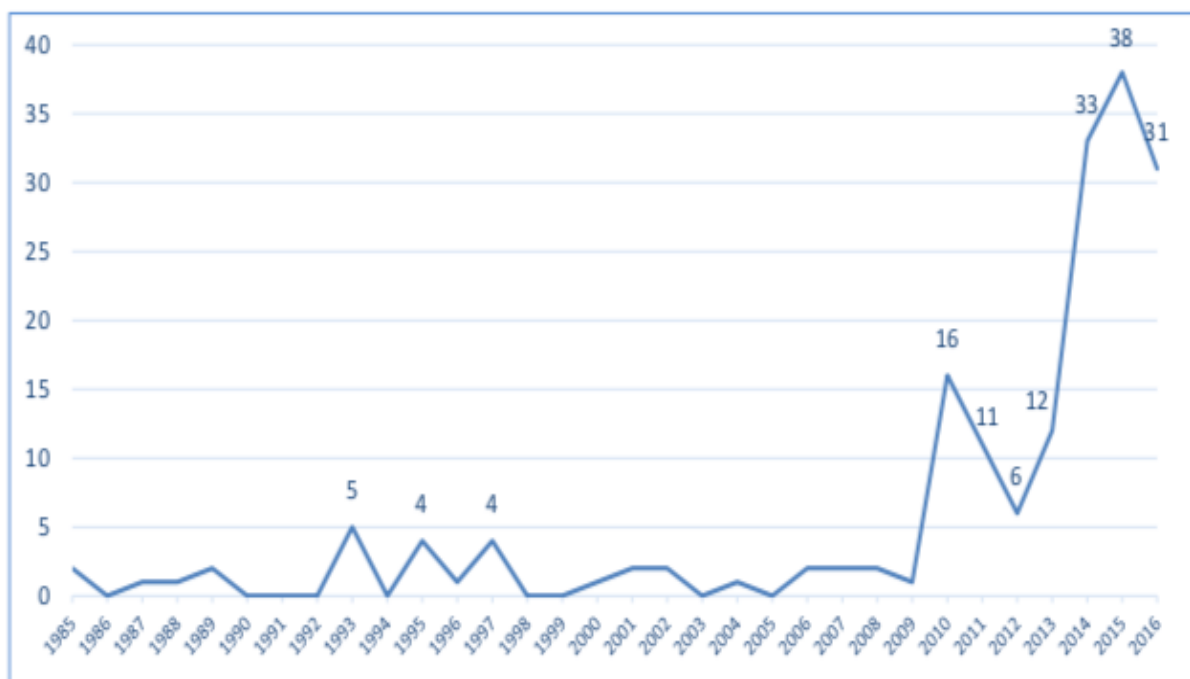


Figure 1 : Evolution du nombre de cas de cristalluries notifiées aux spécialités à base d'amoxicilline sodique en France depuis 1985 (tiré du Rapport d'expertise, enquête officielle, ANSM 2017) (1)

II. Amoxicilline : généralités

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines du groupe des aminopénicillines ou pénicillines du groupe A. Il s'agit de la molécule de référence de la classe des pénicillines (2, 3).

A. Pharmacodynamie

L'amoxicilline est caractérisée par un cycle B-lactame (figure 2) indispensable à son activité biologique (2).

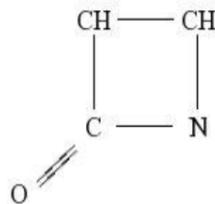


Figure 2 : cycle B-lactame (4)

Elle exerce son action par diffusion passive dans les bactéries gram+ et par passage de la membrane externe des porines dans les bactéries gram-, puis par inhibition compétitive des « protéines liant des pénicillines » ou PLP (transpeptidases et carboxypeptidases) assurant la synthèse de la paroi bactérienne. (2)

L'effet bactéricide des pénicillines intervient donc par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

L'amoxicilline est disponible sous deux formes (Figures 3 et 4) :

- Amoxicilline sodique pour les spécialités injectables (IM/IV)
- Amoxicilline tri-hydratée pour la voie orale. (2,3)

Figure 3 : Amoxicilline sodique (5)

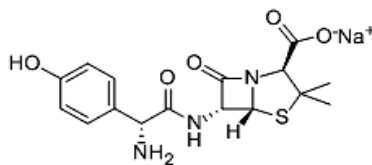
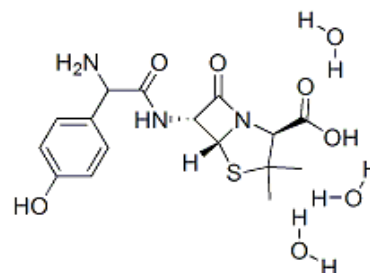


Figure 4 : Amoxicilline tri-hydratée (6)



B. Pharmacocinétique

L'amoxicilline diffuse facilement dans la plupart des tissus et liquides biologiques (20-30% dans le LCR). Sa demie-vie est généralement courte (3).

L'élimination s'opère au niveau rénal par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Elle est éliminée sous forme active dans les urines (75% en 6h) et dans la bile (5 à 20%), passe à travers le placenta et dans le lait maternel (3).

Le taux de liaison de l'amoxicilline aux protéines plasmatiques est de 17% et sa demie- vie plasmatique chez le sujet dont la fonction rénale est normale est en moyenne de 1h. Chez le patient anurique, elle est de 16h, alors que chez le patient hémodialysé elle est de 3,6h (1).

L'élimination de l'amoxicilline se fait à 70 à 80 % dans les urines sous forme active non métabolisée, mais il faut noter que l'excrétion de la forme active d'amoxicilline est fonction du pH urinaire : elle est de 63 % si les urines sont acides et de seulement 32% si le pH est alcalin. Dix à 20% de l'amoxicilline est transformée en acide pénicilloïque et est retrouvée dans les urines. Enfin 5 à 10% de l'amoxicilline active est excrétée dans la bile (1).

C. Spectre d'action

Les aminopénicillines ou pénicillines du groupe A ont un large spectre d'action. Elles sont actives sur :

- Les streptocoques et pneumocoques, *Neisseria* (gonocoques, méningocoques), bacilles Gram positif (*Bacillus anthracis*, *Corynebacteriu diphtariae*, *Erysipeothrix*, *Listeria*), spirochètes (*Borrelia*, *Leptospira*, *Treponema*), *Streptobacillusmoniliformis*, *spirillum minus*, *Pasteurella multocida*.
- Les anaérobies stricts (*Actinomyces*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*).
- Certains bacilles Gram négatif : *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Brucella*, *Haemophilus iinfluenzae*, *bordetella*, *Eikenella corrodens*, *Pasteurella*, *Vibrio cholerae*

Elles ont une meilleure activité biologique sur les streptocoques et les entérocoques (1-3).

D. Indications

Son utilisation est indiquée :

- Au cours des infections à germes sensibles dans leurs localisations ORL (otite, sinusite, angine), stomatologiques, broncho pulmonaires, rénales, uro-génitales, biliaires, digestives, méningées, endocardiques, septicémiques (1, 3).

- Au cours du purpura fulminans, de la maladie de Lyme (traitement de la phase primaire et de la phase primo-secondaire), en prophylaxie de l'endocardite bactérienne, la fièvre typhoïde, la brucellose (1, 3)

E. Principales contre-indications et effets indésirables

Les principales contre-indications à l'utilisation de l'amoxicilline sont :

- les allergies connues aux bêtalactamines.
- la mononucléose infectieuse (risque accru d'éruptions cutanées) (3)

Les effets indésirables de l'amoxicillines sont multiples. Les principaux sont :

- Des réactions d'hypersensibilité, réactions allergiques, urticaires, exanthèmes maculo-papuleux, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique.
- Des rashes possibles lors d'une infection par un virus du groupe Herpès (mononucléose infectieuse notamment) ou en cas d'association à un hypouricémiant tel que l'allopurinol
- Des troubles gastro- intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées)
- A fortes doses chez les insuffisants rénaux : encéphalopathie (vertiges, hallucinations, troubles de la conscience, convulsions)
- Rarement : néphropathies de mécanismes immunologiques ou des cristalluries (1-3,7).

III. Cristallurie : généralités

A. Définition de la cristallurie médicamenteuse.

La cristallurie désigne la présence de cristaux dans les urines. Elle n'est pas le marqueur d'une atteinte rénale, mais est la conséquence d'une sursaturation urinaire pouvant être à l'origine de lésions et d'altérations de la fonction rénale ou de processus lithiasiques (1).

Les facteurs favorisant la survenue de cristalluries médicamenteuses sont :

- Des posologies élevées de médicaments.
- Une demi-vie courte du traitement entraînant des pics de concentrations urinaire élevées.
- Un pH urinaire acide : plus le pH urinaire est acide plus l'élimination de la forme active est rapide.
- Une faible diurèse.
- Une faible hydratation (1,7).

Le traitement des cristalluries médicamenteuses repose avant tout sur l'arrêt du médicament responsable ou la diminution de sa posologie, l'hydratation afin de majorer la diurèse et la dilution urinaire du médicament et, éventuellement, l'alcalinisation des urines (1).

A. Cristalluries secondaires à l'amoxicilline

Le premier cas de cristallurie à l'amoxicilline a été rapporté par Sjovall et al en 1985 dans une étude menée chez des volontaires sains dans le but d'étudier l'excrétion rénale de l'ampicilline et de l'amoxicilline (8). Les premières descriptions d'insuffisance rénale aigue secondaire à une cristallurie à l'amoxicilline datent de 1999 (9). A ce jour, une vingtaine de publications scientifiques rapportent des cas isolés ou groupés d'IRA par cristallurie secondaires à l'amoxicilline chez l'adulte et l'enfant (10, 12)

La survenue d'une IRA secondaire à une cristallurie au cours d'un traitement à l'amoxicilline par voie intraveineuse est donc une complication connue dont l'incidence reste toutefois rare, mais assez mal estimée.

Les études récentes menées par les CRPV d'Ile de France (13, 14), auxquelles a fait suite une enquête officielle diligentée par l'ANSM, ont permis de préciser le contexte et l'évolution des cas déclarés de cristallurie à l'amoxicilline en France ([lien](#)).

Au cours de l'enquête de l'ANSM, 180 cas ont été analysés, la majorité étant survenue entre 2010 et 2016 :

- 127 patients ont reçu de l'amoxicilline sodique seule.
- 49 cas ont reçu l'association amoxicilline/ acide clavulanique.
- 4 cas ont reçu les deux traitements à la fois (1).

Nous nous reposons principalement sur les données de l'enquête de l'ANSM dans les paragraphes ci-dessous.

1. Facteurs favorisants

Comme pour toute cristallurie médicamenteuse, la formation de cristaux d'amoxicilline nécessite une sursaturation des urines.

Les facteurs suivant de sursaturation étaient fréquemment observés dans les cas étudiés :

- faible diurèse ou d'une déshydratation possiblement favorisée par le jeûne préopératoire.
- forte posologie d'amoxicilline (cela concernait 61% des patients traités en curatif, dont 33% étaient en surdosage).
- pH urinaire acide : plus le pH urinaire est acide plus l'élimination de la forme active d'amoxicilline est importante et rapide (39% des patients)
- administration concomitante de médicaments néphrotoxiques : aminosides, quinolones, aciclovir ou valaciclovir, produits de contraste, AINS, ARA II, IEC. Quarante % des patients de l'étude de l'ANSM recevait un autre néphrotoxique.
- Mode de préparation et ou d'administration non conforme aux recommandations (entre 15 et 52% des cas)

2. Étude des urines en microscopie

L'étude de l'urine au microscope permet de voir les cristaux d'amoxicilline tri hydratée qui se présentent sous la forme d'aiguilles ou de fines baguettes à bout carré, incolores, disposés en tous sens. Ils sont souvent de grandes tailles et parfois agglomérés en « branches de genêts » et retrouvés dans les urines (1,15).

La détection de cristaux d'amoxicilline lors de l'épisode d'IRA est considéré comme un critère diagnostique majeur.

Figure 5 : cristaux d'amoxicilline tri hydratée (10)



3. Manifestations cliniques

Cliniquement, la cristallurie peut être à l'origine d'une insuffisance rénale aigue notamment par obstruction tubaire, se manifestant parfois par une hématurie macroscopique et une oligo-anurie dans les formes sévères (1, 7, 15). Le délai de survenue était généralement de 7 jours pour un traitement curatif à forte dose ($> 8\text{g/jour}$) ou en 1 à quelques heures après l'administration du traitement en prophylaxie dans l'étude de l'ANSM. La créatininémie maximale moyenne était de $437\ \mu\text{mol/L}$ et la clairance de la créatininémie moyenne de $13\ \text{mL/min/1.73m}^2$.

L'évolution était le plus souvent favorable, avec un retour à la créatininémie de base à l'arrêt de l'antibiotique ou après diminution de sa posologie. Le recours à la dialyse était fréquent (23%) (1, 15).

4. Caractéristiques cliniques des patients.

Dans les 180 cas analysés, l'âge moyen est de 62 ans. Il était de 67 ans chez les patients traités en curatif et 48 ans chez les patients traités en prophylaxie. Le Sexe ratio H/F était de 0,6.

Les antécédents des patients ont été précisés pour 130 cas : 46% sont hypertendus, 19% sont diabétiques, 13% sont hypertendus et diabétiques et 13% présentent une dyslipidémie. Parmi les 130 cas, 16 patients présentent une insuffisance rénale avant l'introduction du traitement par amoxicilline sodique.

Dans le cadre d'un traitement curatif, l'amoxicilline sodique était indiquée principalement pour des endocardites ou suspicion d'endocardite (38%), des méningites ou encéphalites (32%), des bactériémies (16%) et des infection osseuses (14%).

Dans le cadre de l'antibioprophylaxie, l'amoxicilline sodique était indiquée principalement en prophylaxie chirurgicale. Les posologies étaient très différentes entre le traitement curatif et l'antibioprophylaxie.

Dans l'étude, 115 patients ont reçu de l'amoxicilline sodique en traitement curatif : 28% ont été traités avec une posologie de 12g/j , mais 38 patients ont reçu des doses plus fortes d'amoxicilline, $\geq 14\text{g/j}$.

Ces données permettent de conclure que la population traitée par amoxicilline sodique à forte dose était une population de patients âgés, présentant de nombreuses comorbidités. De nombreux patients présentaient par ailleurs des facteurs de risque de sursaturation de l'amoxicilline dans les urines (1).

IV. Objectifs du travail de recherche

Des travaux récents font état d'une augmentation importante du nombre d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients traités par amoxicilline par voie intraveineuse. La toxicité rénale de l'amoxicilline est secondaire à une cristallurie, responsable d'une insuffisance rénale aiguë parenchymateuse qui peut être sévère et nécessiter une épuration extra-rénale (15).

Ces travaux, principalement issus des analyses de pharmacovigilance, montrent que la toxicité de l'amoxicilline est associée à son administration par voie intraveineuse et à une dose quotidienne souvent supérieure à 8 grammes par jour. L'utilisation de fortes doses d'amoxicilline est une pratique plus courante depuis plusieurs années pour le traitement d'infections sévères, principalement les endocardites, les infections ostéo-articulaires, et les infections méningées.

Les études disponibles émanent essentiellement des centres de pharmacovigilance et se basent sur les cas déclarés par les cliniciens. Malgré la constatation d'une augmentation de l'incidence des cristalluries à l'amoxicilline, il est possible que cette complication soit sous-estimée.

Aussi, l'objectif de mon travail était d'étudier l'incidence de la cristallurie à l'amoxicilline dans une population exposée à de fortes doses d'amoxicilline par voie intraveineuse et d'étudier les facteurs de risque de cette complication.

ARTICLE

High incidence of amoxicillin-induced Crystal Nephropathy in patients receiving high intravenous amoxicillin dose.

Juliette Dellamaggiore¹, Guillaume Drablier², ... , Jean-François Subra³, Anne-Sophie Garnier³,
Jean-François Augusto³

1- Faculté de Pharmacie, Université d'Angers, Angers, France

2- Centre de Pharmacovigilance, Université d'Angers, CHU d'Angers

3- Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, Université d'Angers, CHU Angers, Angers, France.

‡ Corresponding author:

Professor Jean-François Augusto, MD, PhD

Service de Néphrologie Dialyse Transplantation

CHU Angers, 4 rue Larrey, 49033 Angers CEDEX 09, France.

jfaugusto@chu-angers.fr

Abstract word count: 354.

Text word count: 3551.

Tables: 5

Figure: 3

Supplemental table: 1

Short title: AICN incidence.

Key words: Amoxicillin, Cristalluria, Acute kidney injury, incidence.

Abstract

Background. Amoxicillin (AMX)-induced crystal nephropathy (AICN) is considered as a rare complication of high dose intravenous (IV) amoxicillin administration. However, in the recent years, its incidence seems to be increasing based on French pharmacovigilance centers. Occurrence of AICN has been observed mainly with IV administration of AMX and mostly under daily doses over 8 g. Given that pharmacovigilance data are based on declaration, the real incidence of AICN may be underestimated. Thus, the primary objective the present study was to determine the incidence of AICN in the current practice.

Materials and Methods. We conducted a retrospective study between the 01/01/2015 and 31/12/2017 in Angers University Hospital. Inclusion criteria were age over 18 years-old and administration of more than 8g/day of AMX using IV route for more than 24h. Patients admitted directly into the intensive care units were excluded. Medical records of patients that developed KDOKI stage 2-3 AKI were reviewed by a nephrologist and a specialist in pharmacovigilance in a blinded fashion. AICN was retained if temporality analysis was conclusive, after exclusion of other causes of AKI, in absence of other nephrotoxic drug administration and if evaluations were concordant.

Results. During the 3-years period of the study, 1303 patients received IV AMX for at least 24h. Among them 358 (27.5%) were exposed to AMX doses over 8g/day and were included. Patients were predominantly males (68.2%) with a mean age of 69.1 years-old. AMX was administered in a medical context in 78.5% of cases. Patients received a mean dose of AMX of 11.2 g/day (153.9 mg/kg/day). Seventy-four patients (20.7%) developed AKI, 42 (56.8%) of KDIGO stage 2 or 3. Among patients with KDIGO stage 2-3 AKI, AICN diagnosis was diagnosed in 16 (38.1%) patients, representing an incidence of 4.47% of patients exposed to high IV AMX doses. Only female gender was associated with an increased risk of AICN. AMX dose was not significantly associated with AICN development.

Conclusion. This study suggests that AICN has a high incidence in patients receiving high IV doses of AMX and represents one third of AKI causes. Female gender appeared as the sole risk factor for AICN in this study.

Introduction.

Amoxicillin (AMX) is one of the most widely prescribed antibiotic, used for antimicrobial prophylaxis or for the treatment of established infections. Its main side effects are well known, however, in last years, AMX-induced crystal nephropathy (AICN), a complication thought to be quite rare, has been reported with a high incidence in France (1, 2).

Nephrotoxicity to AMX is well known and is driven by two main mechanisms. The first is acute interstitial nephritis, a drug hypersensitivity reaction, which classically manifests after 7 to 10 days following drug exposition. In its classical form, patients present with acute kidney injury (AKI), back pain, fever, leukocyturia, eosinophiluria, microscopic hematuria and extra-renal involvement such as arthralgias, skin rash and liver test disturbance (cytolysis, cholestasis) (3). In these cases, kidney biopsy may be required to confirm diagnosis and shows interstitial injury characterized by inflammatory edema with leucocyte infiltration (3). The second way by which AMX may induce AKI is crystalluria. Kidney stones and crystalline nephropathy are quite frequent complications of drug administration (4). Indeed, a multitude of drugs have been reported to induce crystalluria, among them protease inhibitors used for human immunodeficiency virus treatment and sulphadiazine represent classical and frequent causes (5, 6). In crystalline nephropathy, kidney injury occurs as a consequence of crystal precipitation within tubules. At kidney biopsy, features of acute tubular necrosis with some degrees of inflammatory reaction in the medulla are observed, along with crystals in tubules whose morphological aspects may be informative of their composition. Pathophysiology of crystal formation is related to two main mechanisms. The first one is the direct precipitation of the drug due to its poor solubility. The second one is the crystallization of endogenous metabolic compounds because of the drug effects (5, 6). In this latter case, the drug is not found within the crystals (ie, anhydrase inhibitors and calcium oxalate or calcium phosphate crystals). Several factors are well known to induce crystal precipitation in urine. High urine drug excretion, high dose administration, and poor diuresis leading to high urinary drug concentration are the main risk factors (4).

The first case of AMX-induced crystalluria was reported in 1985 by Sjoval et al in a healthy volunteer taking part of a study comparing the renal clearance of intravenous ampicillin and AMX (7). The first case of AICN was reported in 1999 in a 4-years old boy following AMX overdose (8). Until recently, AICN was reported in the medical literature sporadically and mainly as single cases reports (9-12). In 2018, Vodovar et al reported a cohort of 45 patients

with AICN which were identified from the declarations done to the Paris regional centers of pharmacovigilance (RPV) in France between 1985 and 2016 (1). Interestingly, most cases occurred after 2010, while only one case was declared before 2010. Despite the methodology of this study was prone to declaration bias, it suggests that recent factors (ie, changes in drug administration, modification of industrial process...) may account for the increasing incidence of AICN. The higher incidence of AICN was also underlined in another French study that analyzed AKI in patients exposed to high dose AMX for the treatment of osteoarticular infections (2). These reports, which are finally restricted to the French territory, led the French National Drug Agency (ANSM) to conduct a nationwide study to analyze all cases of AICN declared to the French RPVs until 2016 (13). In this report, 180 potential AICN cases following AMX treatment which was either administered alone either in combination with clavulanate were identified, 82% of them diagnosed after 2010. Although this inquiry does not allow to definitively confirm risk factors of AICN, it led to recommend limiting AMX daily dose to 12g, to limit each administration to a maximum of 2g to be infused in at least 20 minutes, to favor diuresis using IV hydration and to monitor renal function under treatment.

Importantly, the diagnosis of AICN is far from being consensual and is usually retained after exclusion of other potential causes of AKI. The detection of AMX crystalluria allows to confirm the diagnosis, however, due to technical and logistical issues, it is rarely performed in practice. Of note, in the study of Vodovar et al, only 20% of AICN cases were screened for AMX crystals in urine (2).

As specified earlier, given the declarative nature of RPV databases, AICN may be underestimated. Moreover, even if AICN has been estimated to occur in 150 per 100000 treated patient/year in the last years in France, its real incidence remains to be determined. Thus, the objective of the present study was to analyze the incidence of AICN by studying all consecutive patients treated with high dose AMX during a 3 years period in the University Hospital of Angers. The second objective was to identify risk factors of AICN.

Material and Methods.

Selection of patients.

We conducted a retrospective study between 1/01/2015 and 31/12/2017. Patients admitted to the Angers University Hospital during the period and who received at least one dose of AMX were screened through the prescription software database (Crossway). The software has been implemented in all hospital units since 2013, except in critical care medicine units. Adult patients that received at least 8g/day of AMX using IV route for at least 24h were included in the study. Patients that were admitted directly to critical care units or that received AMX for less than 24h were excluded. The protocol was approved by the ethics committee of our institution (2018/40).

Data collection

For all patient included in the study, baseline characteristics, including demographic data and medical history were retrieved from medical records. Type of admission (medical or surgical), infectious site and identified germs, concomitant antibiotic use and evolution of renal function from admission to discharge or death, daily dose, type of administration (discontinuous vs continuous), duration of AMX treatment were also collected.

Patients that develop AKI of at least KDIGO stage 2 or 3 were identified and their medical records were extensively analyzed. AKI characteristics, including urine sediment and proteinuria, kidney radiological exams (echography and CT scan), temporality between AKI and initial admission, initiation of AMX, administration of other nephrotoxic drugs or contrast iodine injection, AMX withdrawal or dose modification and recovery of AKI were collected.

Cases definition.

Medical records of patients that developed AKI of at least KDIGO stage 2 or 3 (14) were extensively analyzed and considered for AICN diagnosis. Medical records were reviewed by a nephrologist (JFA) and a specialist in pharmacovigilance (GD) in a blinded fashion. AICN diagnosis was retained if both evaluation were concordant, after exclusion of other AKI causes. In case of discordant evaluation between investigators, medical records were analyzed and resolved by second nephrologist (JFS).

Cases of AKI unrelated to drug administration were excluded, as were AKI that developed immediately after surgery, in the context of severe sepsis, dehydration, pancreatitis, heart failure or rhabdomyolysis. AKI that developed in the context of administration of other nephrotoxic drugs (ie, acyclovir or aminoglycosides) or after iodine contrast injection were also excluded.

Statistical analyses

Continuous variables are presented as means $\pm$ SD. Categorical variables are presented with their absolute value and percentage. Differences between groups were analyzed using the χ^2 test (or Fisher exact test when applicable) for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. Logistic regression analysis was used to study risk factors associated with AICN development. All the statistical tests were performed to the two-sided 0.05 level of significance. Statistical analysis was performed using SPSS software® 23.0 for Mackintosh and Graphpad Prism®.

Results.

Population characteristics.

Between 1/01/2015 and 31/12/2017, 165162 patients were admitted to the University Hospital of Angers (excluding admissions to the intensive care units). Among them, 3754 (2.27%) received AMX either orally either IV. Among patients that received IV AMX (n=1303, 34.7%), 358 patients (27.5%) received doses equal or superior to 8 g for at least 24h (**Figure 1**). The population was predominantly composed of males (68.2%) with a mean age of 69.1 years old. Half had hypertension and heart disease and 22.9% had diabetes mellitus. The cause for admission was predominantly medical (78.5%) and the mean length of stay was 26.3 days. The three most frequent cause of AMX administration were endocarditis, osteo-articular infection and central nervous system infection. Most patients had a positive microbiological culture, and most frequently gram-positive germs were identified. These data are reported in **Table 1**.

Amoxicillin treatment.

The mean daily administered dose of AMX was 11.2 ± 1.8 g/d, which represented a mean dose of 153.9 ± 41.6 mg/kg/day. **Figure 2** shows the distribution of AMX dose in the population. The mean duration of AMX treatment was 19.4 ± 17.0 days and the mean cumulated dose was 215.3 ± 176.3 g per patient. AMX was rather administrated in a discontinuous manner as compared to continuous IV infusion. About half of patients received other antibiotics concomitantly or not to AMX treatment during their stay. The most used antibiotic classes were fluoroquinolones, aminoglycosides and cephalosporins. These data are summarized in **Table 2**.

Acute kidney injury and mortality.

We next analyzed renal function and identified patients that developed AKI episodes according to the KDIGO classification. Mean eGFR at admission in the whole population was 91.8 ± 41.9 mL/min/1.73 m². AKI was present in 12.6% of patients at admission and developed in 74 patients (20.7%) during hospital stay. KDIGO stage 2-3 AKI was diagnosed in 42 patients (11.7%) representing 56.8% of all AKI episodes. Nine patients (2.5%) required renal

replacement therapy. None of the AKI patients underwent renal biopsy. These data are detailed in **Table 3**.

As compared to patients that did not develop AKI, patients with AKI had more frequently hypertension, diabetes mellitus, heart disease, were more frequently admitted for a surgical reason and had more frequently endocarditis. While serum creatinine and eGFR were comparable between groups at admission, patients with AKI had higher serum creatinine and lower eGFR at discharge. Hospital mortality was also significantly higher in patients that developed AKI. These results are reported in **supplemental Table 1**.

AICN cases.

The 42 patients that developed KDIGO stage 2-3 AKI were extensively studied. Among these patients, case analyses concluded to a high probability of AICN in 16 patients (38.1%), representing an incidence of 4.5% of patients exposed to high IV AMX doses. In the other 26 cases, another AKI cause was retained: pre-renal AKI, predominantly post-operative AKI, was highly probable in 16 patients; concomitant nephrotoxic drugs were administered in 2 cases; obstructive AKI was retained in 2 cases; and other or unresolved causes of AKI were observed in 6 cases.

We next analyzed the clinical and biological presentation of AICN cases (**Table 4**). AKI developed after a mean delay of 7.9 ± 6.4 days following AMX initiation. Mean maximum serum creatinine was 370.1 ± 178.3 $\mu\text{mol/L}$ and 6 patients (37.5%) required hemodialysis. Almost all patients presented with microscopic hematuria, leukocyturia and mild proteinuria. Macroscopic hematuria was observed in 5 patients (31.3%). Crystalluria was searched in 13 patients (81.3%) after a mean delay of 4.5 ± 2.3 days from AKI diagnosis and was positive in 2 patients (15.4%). In all but one patient, AMX dose was decreased (25%) or AMX was arrested (68.8%) after a mean delay of 3 ± 5.4 days following AKI diagnosis. Most patients (68.7%) recovered completely from AKI, but 5 patients (31.3%) had not yet recovered at hospital discharge.

As compared to patients with other AKI causes, females were significantly more represented in AICN group (**Table 5**). We didn't observe any other significant difference between AICN group and other AKI group.

Interestingly, among KDIGO stage 2-3 AKI, 7 cases of AICN were suspected during hospitalization and declared to the RPV, 6 of them were classified as AICN cases in the present study, representing 37.5% of AICN cases.

Factors associated with AICN development.

In a last step, we analyzed factors associated with the risk of developing AICN in our population. Univariate analysis (**Figure 3**) showed that female gender was associated with an increased risk of AICN (OR 2.77, $p=0.049$). Other factors and, especially AMX dose, even when reported to weigh and impaired GFR at baseline, were not associated with the risk of developing AICN in our population.

Discussion.

This work is the first that aimed to evaluate the incidence of AICN in patients treated with high IV AMX doses. The main result of this study is the observation of a 4.5% AICN incidence in patients receiving high IV doses of AMX, and that AICN represented the cause of AKI of more than one third of KDIGO stage 2-3 in this population. Thus, these results suggest that AMX nephrotoxicity may be underestimated. Interestingly, only female gender appeared as a risk factor of AICN, while AMX dose (even if reported to weigh) and modalities of AMX administration (continuous vs discontinuous infusion) were not significantly associated with AICN.

Even though AICN has been described in the literature since the 90', published data rely mainly on case reports or cases series (9-12, 15, 16) and on pooled analyses of cases reported to the RPPVs (1). Despite these previous studies do not allow to conclude on AICN incidence and to identify risk factors, AICN appeared related to high AMX doses administered by IV route, usually more than 8 g/day. Thus, we decided to evaluate AMX incidence in such patients which are those with the higher AICN risk. It is important to underline that there is no consensual definition of AICN. In previous studies, the diagnosis of AICN was retained after exclusion of other AKI causes, in temporally compatible cases according to AMX administration and after exclusion of patients with concomitant administration of other nephrotoxic drugs (1). In these conditions, the detection of birefringent needle-shaped crystals in fresh urines is very suggestive of AICN (4, 12). However, the search for crystalluria is rarely performed or is performed but often uninterpretable due to technical issues. In our study, crystalluria was searched in 13/16 (81.3%) AICN cases but crystals were identified in only 2 patients (15.4%). The low incidence of patients with crystal detection in our study may be explained by the quite long delay between AKI onset and urinalyses, which was 4.5 days. In comparison, in the study of Vodavara et al, among the 45 patients diagnosed with AICN, crystal search was performed in only 20% of patients (1), and detected in 68/180 AICN patients (38%) in the ANSM nationwide study (13).

The clinical presentation of patients at AICN onset in our study was globally in accordance with previous reports. AICN has been reported in patients who received AMX for prophylaxis mainly before surgery or to treat established infections (1). Given the design of the present study which included patients with AMX treatment for at least 24h, our analysis mainly

focused on patients that received AMX for treatment of ongoing infection. We observed that AICN onset occurred after a mean delay of 8 days (2 to 25 days) which is in accordance with the delay observed in the ANSM nationwide study (7 days) in patients receiving AMX for ongoing infection (13). Macroscopic hematuria was observed in 31.3% of AICN patients, and microscopic hematuria and leukocyturia were detected in all patients. These observations are unspecific, but were also observed in previous reports.

All but one AICN patient had AMX discontinuation or dose reduction, which suggests that AICN was suspected in almost all patients at the time of hospitalization. However, and importantly, only 6/16 AICN cases (37.5%) were declared by clinicians to the RPV, which represents a low declarative incidence given that most cases were suspected to be related to AMX administration by clinicians (17, 18).

Most previous reports underline that AICN is usually a reversible complication (1, 2, 13). In the ANSM nationwide study, dialysis was required in 23% of cases and mortality rate was 2% (13). In the present study, 3 patients (18.8%) of the AICN group died during initial admission and kidney function didn't return to baseline at hospital discharge in 5 patients (31.3%). Moreover, 6 patients (37.5%) needed hemodialysis transiently. The poor prognosis observed in our study may be related to our case definition which focused on patients with more severe AKI (KDIGO 2-3). However, it also suggests that AICN may not be a complication as so benign as previously thought. Even if the present study does not allow to analyze the relation between AICN and mortality, AKI has been found constantly associated with the risk of both in-hospital and long term mortality in a wide range of medical and surgical conditions (19, 20). Moreover, several more recent reports also show that AKI episodes are associated with an increased risk of developing chronic kidney disease in the future (21, 22).

We observed that female gender was the sole risk factor of AICN in our study, while males represented 80.8% of other AKI cause unrelated to AICN. Interestingly, in previous studies on AICN, females appeared over-represented as compared to males (1, 2, 13), while male gender is a classical risk factor for AKI. We didn't identify any other risk factor for AICN in our population. Notably, nor body mass index, nor AMX dose, which were suggested to be risk factors in previous studies (1, 2, 13), were associated with AICN risk in our work. An explanation for this is that we selected patients with high AMX dose as part of the inclusion criteria of the study, and that finally most patients were in a limited range of high AMX dose administration. We have no definite explanation to the reason why female gender may expose

to higher risk of AICN. However, considering that AMX urine concentration is a major determinant of AICN risk (1), we can suggest the following hypothesis. As compared to males, females have a lower number of nephrons, a difference which is in part genetically determined (23). Moreover, in respect to body compartments, females have a higher fat mass proportion as compared to males (24). Thus, the AMX dose reported to lean mass may be higher in females as compared to males, and given the lower nephron quantity in females, the AMX urine concentration may be higher for an equivalent administered dose.

Our study has several limitations starting with its retrospective design. Another limitation is the definition of AICN cases that relies on temporal causality analysis and exclusion of differential diagnosis, based on data retrieved from medical records. In this view, the methodology used in the present study is comparable to those used in previous works and may have rather resulted in an underestimation of AICN incidence given that some potential AICN cases were excluded because of concomitant administration of other nephrotoxic drugs. Moreover, we didn't analyze and considered the imputability of AMX in patients with mild AKI (KDIGO stage 1 AKI), which may also have underestimated AICN incidence.

Studies from the French RVPs showed that AICN incidence increased dramatically after 2010 (2, 13). The French nationwide study conducted by the ANSM did not allow to identify factors that could explain the increased incidence of AICN (13). This discussion is beyond what we can infer from the present work, however, we can suggest that some changes in clinical practice may account for a more frequent use of high AMX doses. Endocarditis was the first indication of high dose AMX use in the present study and in previous ones. This may be the consequence of guidelines recommending its use as first line antibiotic treatment after 2009 (25, 26).

Conclusion.

The present study shows that the incidence of AICN may be underestimated in patients treated with high doses AMX. Moreover, our data suggest that AICN prognosis may be less favorable as previously thought. Thus, we recommend a close monitoring of renal function of patients exposed to high dose AMX and to consider early switching to another antibiotic class if severe AKI develops under AMX treatment.

References.

1. Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, Lepeule R, Lebrun-Vignes B, Biour M, et al. Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Mar;62(3).
2. Zeller V, Puyraimond-Zemmour D, Sene T, Lidove O, Meyssonier V, Ziza JM. Amoxicillin Crystalluria, an Emerging Complication with an Old and Well-Known Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 May;60(5):3248.
3. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010 Jun;77(11):956-61.
4. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. 2018 Feb;78(2):163-201.
5. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2005 May;45(5):804-17.
6. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 Mar;7(2):147-58.
7. Sjovall J, Westerlund D, Alvan G. Renal excretion of intravenously infused amoxycillin and ampicillin. *Br J Clin Pharmacol*. 1985 Feb;19(2):191-201.
8. Schellie SF, Groshong T. Acute interstitial nephritis following amoxicillin overdose. *Mo Med*. 1999 Jun;96(6):209-11.
9. Fogazzi GB, Cantu M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxycillin, a rare but possible cause of crystalluria. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jan;18(1):212-4.
10. Fritz G, Barner C, Schindler R, Boemke W, Falke K. Amoxicillin-induced acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18(8):1660-2.
11. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, et al. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2296.
12. Rafat C, Haymann JP, Gaudry S, Labbe V, Miguel-Montanes R, Dufour N, et al. The case: a crystal-clear diagnosis: acute kidney injury in a patient with suspected meningoencephalitis. Diagnosis: Amoxicillin-induced crystal nephropathy. *Kidney Int*. 2014 Nov;86(5):1065-6.
13. Rapport_Enquete-CTPV-12-09-2017_Cristallurie-Amoxicilline-Sodique. 2018 [cited; Available from:

14. Kellum JA, Lameire N, Group KAGW. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):204.
15. Couto J, Dos Santos LP, Alves JC, Lopez R, Maldonado C. Amoxicillin Crystalluria: A Rare Side-Effect of a Commonly Prescribed Antibiotic. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017;4(10):000736.
16. Labriola L, Jadoul M, Daudons M, Pirson Y, Lambert M. Massive amoxycillin crystalluria causing anuric acute renal failure. *Clin Nephrol*. 2003 Jun;59(6):455-7.
17. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31.
18. Inman W, Pearce G. Prescriber profile and post-marketing surveillance. *Lancet*. 1993 Sep 11;342(8872):658-61.
19. Perala-Heape M, Vihko P, Laine A, Heikkila J, Vihko R. Effects of tumour mass and circulating antigen on the biodistribution of ¹¹¹In-labelled F(ab')₂ fragments of human prostatic acid phosphatase monoclonal antibody in nude mice bearing PC-82 human prostatic tumour xenografts. *Eur J Nucl Med*. 1991;18(5):339-45.
20. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan;28(1):377-87.
21. Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, Chawla LS, Acute Kidney Injury Advisory Group of American Society of N. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;8(3):476-83.
22. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*. 2012 Sep;82(5):516-24.
23. Luyckx VA, Shukha K, Brenner BM. Low nephron number and its clinical consequences. *Rambam Maimonides Med J*. 2011 Oct;2(4):e0061.
24. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner KL, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev*. 2013 Aug;34(4):463-500.
25. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task

force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2004 Feb;25(3):267-76.

26. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2369-413.

Table and Figure legends

Table 1. Characteristics of the population.

Table 2. Amoxicillin treatment and associated antibiotics

Table 3. Characteristics of AKI in the study population

Table 4. Description of AICN cases

Table 5. Comparison between AICN group and non AICN AKI group.

Figure 1. Flowchart of the study.

Figure 2. Dose of amoxicillin treatment according to (A), daily dose, and (B) weight.

Figure 3. Forrest plot of univariate analysis for risk factors associated with AICN.

Supplemental material.

Supplemental Table 1. Comparison of AKI and non-AKI patients.

Table 1. Characteristics of the population.

Number of patients	358
Gender, M/F (%)	244/114 (68.2/31.8)
Age, years	69.1 ± 15.6, [21-97]
Weigh, Kg	76.5 ± 18. 3, [33-170]
BMI, Kg/m ²	26.9 ± 6.5, [14.2-74.2]
Comorbidities	
Hypertension, n (%)	186 (52.0)
Diabetes mellitus, n (%)	82 (22.9)
Heart disease, n (%)	180 (50.3)
Length of hospital stay, days\	26.3 ± 32.6, [1-489]
Type of admission, n (%)	
Medical	281 (78.5)
Surgical	77 (21.5)
Nature infectious event, n (%)	
Osteo-articular	68 (19.0)
Endocarditis	110 (30.7)
Septicemia	61 (17)
Lung	14 (3.9)
Digestive	2 (0.6)
Central nervous system	31 (8.7)
Urinary tract	4 (1.1)
Other	68 (19.0)
Microbiology, n (%)	
Patients with at least a positive bacterial culture	310 (86.6)
Type of bacteria	
Gram positive	280 (90.3)
Gram negative	30 (9.7)

Table 2. Amoxicillin treatment and associated antibiotics

Amoxicillin dose, g/24h	11.2 ± 1.8, [8-18]
Amoxicillin dose, mg/kg/24h	153.9 ± 41.6, [67-328]
Cumulated dose, g	215.3 ± 176.3, [8-864]
Treatment duration, days	19.4 ± 17.0, [1-168]
Type of IV administration, n (%)	
Continuous infusion	120 (33.5)
Discontinuous infusion	238 (66.5)
Other antibiotics, n (%)	198 (55.3)
Fluoroquinolones	66 (33.3)
Aminoglycosides	50 (25.3)
Céphalosporins	38 (19.2)
Glycopeptides	7 (3.5)
Others	37 (18.7)
Acyclovir, n (%)	10 (2.8)

Table 3. Characteristics of AKI in the study population

	All, n=358
Serum creatinine at admission, $\mu\text{mol/L}$	85.7 ± 38.7 [26-290]
GFR at admission, ml/min/1.73m^2	91.8 ± 41.9 [14-290]
Lowest serum creatinine, $\mu\text{mol/L}$	69.6 ± 26.1 [12-190]
Highest serum creatinine, $\mu\text{mol/L}$	116.7 ± 81.0 [33-629]
AKI at admission, n (%)	45 (12.6)
AKI during hospital stay, n (%)	74 (20.7)
KDIGO stage 1	32 (8.9)
KDIGO stage 2	16 (4.5)
KDIGO stage 3	26 (7.3)
Need for renal replacement therapy, n (%)	9 (2.5)
Serum creatinine at discharge, $\mu\text{mol/L}$	87.2 ± 53.6 [28-414]
GFR at discharge, ml/min/1.73m^2	92.6 ± 40.6 [13-304]

Table 4. Description of AICN cases

	n=16
Delay between AMX initiation and AKI, days	7.9 ± 6.4 [2-25]
Maximum serum creatinine, µmol/L	370.1 ± 178.3 [145-860]
Evolution of AKI	
Complete AKI recovery*, n (%)	11 (68.7)
Delay to recovery, days	20.1 ± 16.2 [6-60]
Non recovery*, n (%)	5 (31.3)
Need for hemodialysis, n (%)	6 (37.5)
Number of hemodialysis sessions, n	2.0 ± 1.0 [1-3]
AMX treatment arrest or dose modification	15 (93.8)
Delay from AKI diagnosis, days	3 ± 5.4 [1-22]
AMX arrest, n (%)	11 (68.8)
AMX dose reduction, n (%)	4 (25.0)
Biological and radiological evaluation, n (%)	
Kidney ultrasound	15 (93.8)
Urine cytology	11 (68.7)
Proteinuria quantification	13 (81.3)
Search for AMX crystalluria	13 (81.3)
Delay between AKI and AMX crystal search, days	4.5 ± 2.3 [1-8]
AKI presentation	
Microscopic hématuria**, n (%)	11 (100)
Macroscopic hematuria, n (%)	5 (31.3)
Leukocyturia**, n (%)	11 (100)
Proteinuria***, g/g creatininuria	0.85 ± 0.81 [0.1-2.53]
Urine crystals**, n (%)	2 (15.4)

* at the end of hospitalization or before death

** Among screened patients

*** Among screened patients without macroscopic hematuria

Table 5. Comparison between AICN group and non AICN AKI group.

	All (n=42)	AICN (n=16)	Other AKI (n=26)	P*
Males, n (%)	28 (66.7)	7 (43.8)	21 (80.8)	0.013
Age, years	73.6 ± 11.4	75.4 ± 11.1	72.4 ± 11.6	0.404
Weigh, Kg	78.8 ± 17.6	73.5 ± 14.9	82.2 ± 18.6	0.126
BMI, Kg/m ²	27.7 ± 5.8	26.6 ± 6.0	28.4 ± 5.6	0.374
Comorbidities, n (%)				
Hypertension	27 (64.3)	11 (68.7)	16 (61.5)	0.636
Diabetes mellitus	13 (31.0)	5 (31.2)	8 (30.8)	0.974
Heart disease	30 (71.4)	14 (87.5)	16 (61.5)	0.090
Medical admission, n (%)	32 (76.2)	14 (87.5)	18 (69.2)	0.177
Serum creatinine at admission, µmol/L	88.9 ± 32.4	91.6 ± 36.3	87.2 ± 30.3	0.669
eGFR at admission, ml/min/1.73m ²	93.0 ± 44.7	92.5 ± 50.1	93.4 ± 42.1	0.949
Serum creatinine at discharge, µmol/L	148.2 ± 100.8	111.3 ± 41.7	172.2 ± 120.3	0.090
eGFR at discharge, ml/min/1.73m ²	62.0 ± 51.5	58.4 ± 21.1	64.3 ± 64.6	0.755
Endocarditis, n (%)	16 (38.1)	6 (37.5)	10 (38.5)	0.950
Hospital mortality, n (%)	12 (28.6)	3 (18.8)	9 (34.6)	0.316

* Comparison between AICN and other AKI groups.

Figure 1. Flowchart of the study.

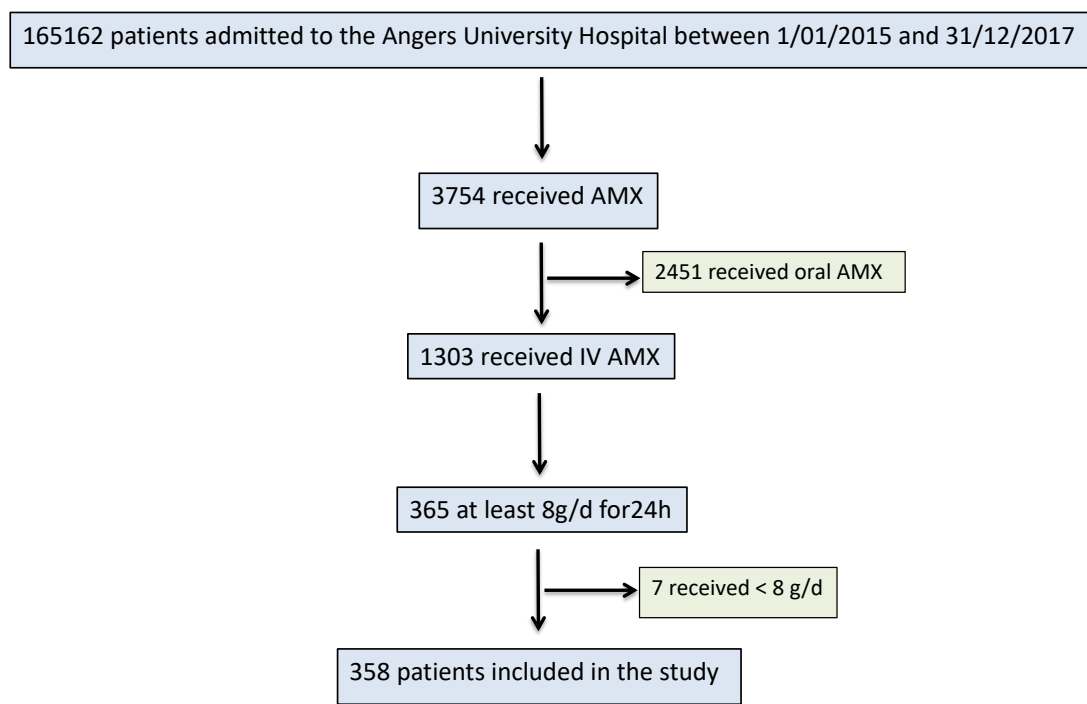


Figure 2. Dose of amoxicillin treatment according to (A), daily dose, and (B) weight.

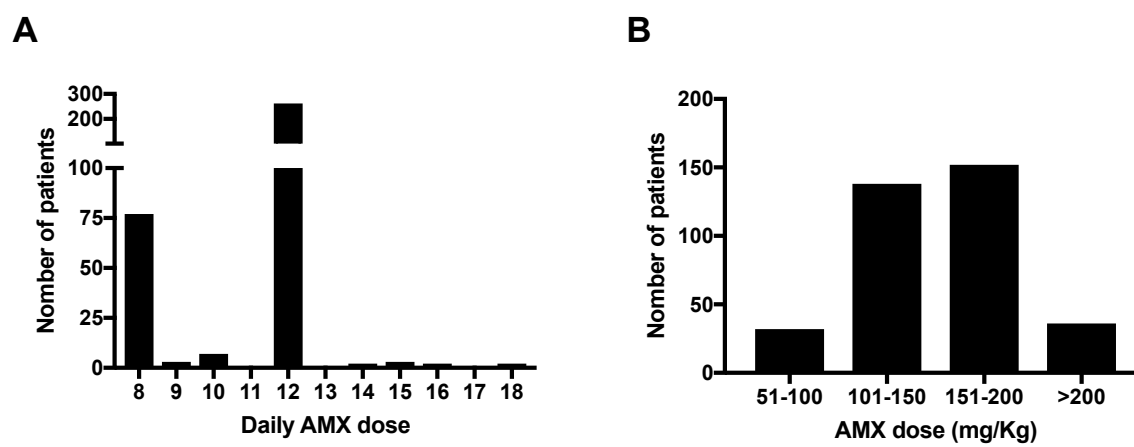
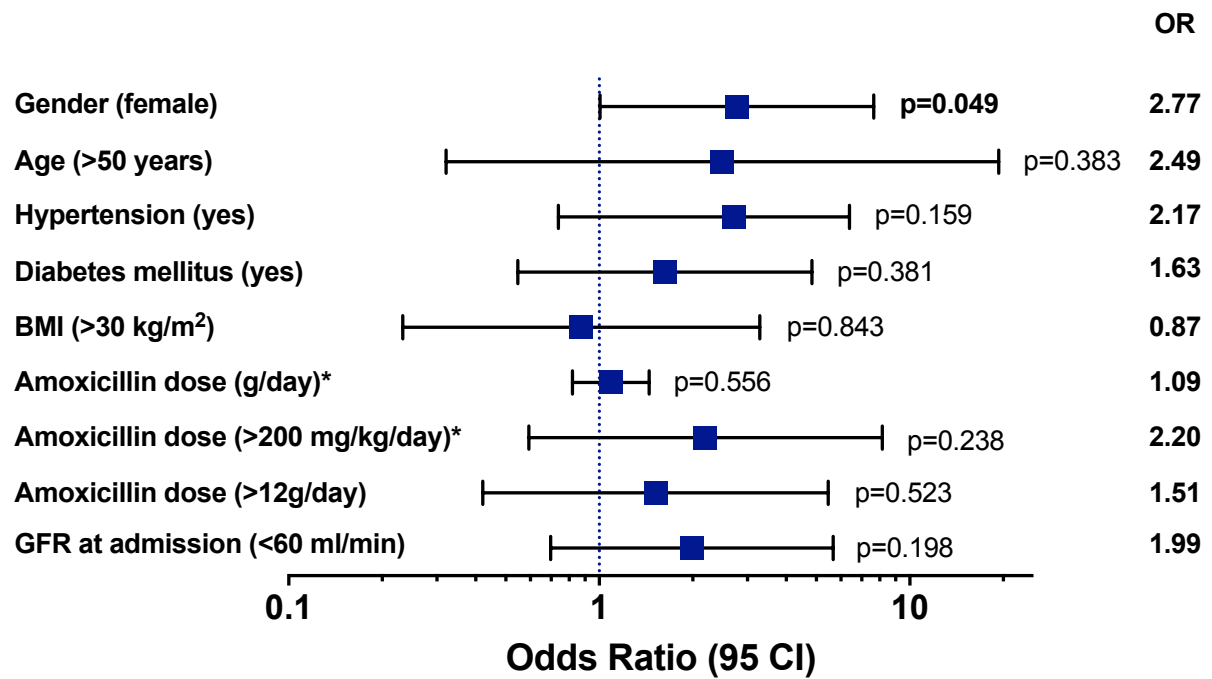


Figure 3. Forrest plot of univariate analysis for risk factors associated with AICN.



*At AMX initiation

Supplemental Table 1. Comparison of AKI and non-AKI patients.

	No AKI (n=284)	AKI (74)	P
Males, n (%)	198 (69.7)	46 (62.2)	0.290
Age, years	68.5 ± 16.2	71.5 ± 12.9	0.159
Weight, Kg	76.1 ± 17.4	76.3 ± 18.5	0.934
BMI, Kg/m ²	27.1 ± 6.5	26.5 ± 6.4	0.558
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	140 (49.3)	46 (62.2)	0.034
Diabetes mellitus	59 (20.8)	23 (31.1)	0.050
Heart disease	132 (46.5)	48 (64.9)	0.003
Length of hospital stay, days	25.1 ± 35.2	31.4 ± 19.0	0.141
Medical admission, n (%)	232 (81.7)	49 (66.2)	0.008
Serum creatinine at admission, µmol/L	85.3 ± 40.2	87.0 ± 32.6	0.734
eGFR at admission, ml/min/1.73m ²	102.7 ± 48.3	96.9 ± 51.3	0.372
Serum creatinine at discharge, µmol/L	75.1 ± 31.0	126.4 ± 83.3	<0.001
eGFR at discharge, ml/min/1.73m ²	100.3 ± 36.1	68.1 ± 44.5	<0.001
Endocarditis, n (%)	79 (27.8)	31 (41.9)	0.015
Hospital mortality, n (%)	15 (5.3)	21 (28.4)	<0.001

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Nous montrons dans notre étude une **incidence de 4.47%** de l'IRA sur cristallurie à l'amoxicilline au sein d'une population exposée à de fortes doses par voie parentérale. La cristallurie à l'amoxicilline représentait plus **de 1/3 des IRA sévères** au sein de la population.

Ces données suggèrent que la cristallurie à l'amoxicilline **est une complication finalement assez fréquente et probablement plus importante qu'estimée**. Par ailleurs, parmi les 16 patients qui ont développé une cristallurie à l'amoxicilline, une proportion importante des patients n'a pas récupéré complètement une fonction rénale normale en fin d'hospitalisation et 3 (18.8%) décèdent en cours d'hospitalisation. Aussi, le pronostic jugé plutôt favorable de cette complication au vu des données de la littérature **est remis en question par les résultats de notre étude**. Les limites de ce travail reposent sur sa méthodologie rétrospective et les critères de sélection des cas de cristallurie. Concernant la méthodologie, il faut toutefois souligner que l'identification des patients exposés est rendue très fiable du fait des prescriptions informatisées. En l'absence de critères diagnostic pathognomoniques, le diagnostic de cristallurie à l'amoxicilline repose sur un faisceau d'arguments. Nous avons finalement retenu les critères de sélection utilisés dans les études des CRPV. Aussi, il est probable que l'application de ces critères sous-estiment globalement l'incidence réelle de la cristallurie à l'amoxicilline. De plus, nous avons focalisé notre étude sur les IRA sévères (AKI stade 2 et 3), jugées de signification clinique. Les cristalluries n'ont pas été recherchées spécifiquement au sein des IRA stade 1, ce qui sous-estime l'incidence globale de la cristallurie dans notre étude.

Nous avons pu détailler la présentation des 16 patients atteints de cristallurie. Parmi les 16 patients, presque tous se sont vus arrêter ou diminuer les doses d'amoxicilline, ce qui suggère qu'une toxicité de l'amoxicilline était suspectée chez presque tous les patients en cours d'hospitalisation. Il faut souligner que seulement **6/16 (37.5%) ont fait l'objet d'une déclaration au CRPV** par le clinicien, alors même qu'une toxicité était suspectée.

En conclusion, notre étude montre que l'incidence de la cristallurie est probablement sous-estimée au sein des patients exposés à de fortes doses d'amoxicilline. De plus, le pronostic des patients développant une cristallurie à l'amoxicilline n'est probablement pas aussi bon que rapporté dans la littérature.

En perspectives, nous envisageons de communiquer les résultats de notre étude aux principaux services de soin du CHU d'Angers utilisant de fortes doses d'amoxicilline IV (cardiologie, maladies infectieuses, neurologie). Afin de mieux diagnostiquer et mettre en place des mesures thérapeutiques adaptées, nous pourrions **déployer un protocole** à l'échelon du CHU d'Angers impliquant la réalisation d'un bilan d'IRA exhaustif, des mesures d'adaptation de l'antibiothérapie et une déclaration systématique des cas au CRPV. L'application de ce protocole pourrait être automatisé via les logiciels de prescription et de résultats biologiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE, *Rapport d'expertise, enquête officielle, CLAMOXYL®. AUGMENTIN®, (en ligne)* https://ansm.sante.fr/content/download/140837/1864579/version/1/file/Rapport_Enquete-CTPV-12-09-2017_Cristallurie-Amoxicilline-Sodique.pdf , Consulté le 01/04/2019
2. V Bianchi et S El Anbassi. *Médicaments*. 1^{ère} Ed. Edition De Boeck supérieur, Louvain-la- Neuve, 2012, p 195
3. C Vital Durand et C Le Jeune. *DOROSZ 2018, Guide pratique des médicaments*. 37^{ème} éd. Edition Maloine, France, 2017, p 1934.
4. COLLEGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MEDICALE, *Bêta-lactamines (pénicillines- céphalosporines)*, (en ligne) , <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>, consulté le 01/05/2019.
5. CHEMICALBOOK, *Amoxicillin sodium* (en Ligne) https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3462115.htm , consulté le 01/05/2019.
6. CHEMICALBOOK, *Amoxicillin trihydrate* (en Ligne) https://www.chemicalbook.com/ProductList_EN.aspx?kwd=Amoxicillin%20tri%20hydrate, consulté le 01/05/2019
7. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE, *Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries – Point d'information.* (en ligne) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-du-bon-usage-de-l-amoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries-Point-d-information> , Consulté le 01/04/2019
8. Sjovall J, Westerlund D, Alvan G. *Renal excretion of intravenously infused amoxycillin and ampicillin*. Br J Clin Pharmacol. 1985 Feb;19(2):191-201.
9. Schellie SF, Groshong T. *Acute interstitial nephritis following amoxicillin overdose*. Mo Med. 1999 Jun;96(6):209-11.
10. Fogazzi GB, Cantu M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxycillin, a rare but possible cause of crystalluria. Nephrol Dial Transplant. 2003 Jan;18(1):212-4.
11. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, Jaussaud R, et al : **Macroscopic amoxicillin crystalluria**. *Lancet* 2015, **385**(9984):2296.
12. . Labriola L, Jadoul M, Daudons M, Pirson Y, Lambert M. Massive amoxycillin crystalluria causing anuric acute renal failure. Clin Nephrol. 2003 Jun;59(6):455-7
13. Zeller V, Puyraimond-Zemmour D, Sene T, Lidove O, Meyssonier V, Ziza JM. Amoxicillin Crystalluria, an Emerging Complication with an Old and Well-Known Antibiotic. Antimicrob Agents Chemother. 2016 May;60(5):3248.

14. Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, Lepeule R, Lebrun-Vignes B, Biour M, et al. Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Mar;62(3).
15. VIDAL, *Amoxciilline injectable, précaution d'emplois pour limiter les risques de cristalluries.*(en ligne)
[https://www.vidal.fr/actualites/22600/amoxicilline injectable precautions d emploi pour limiter les risques de survenue d une cristallurie](https://www.vidal.fr/actualites/22600/amoxicilline_injectable_precautions_d_emploi_pour_limiter_les_risques_de_survenue_d_une_cristallurie), Consulté le 01/04/2019

Incidence de la toxicité rénale de l'amoxicilline à forte dose administrée par voie parentérale

RÉSUMÉ

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) sur cristallurie secondaire à l'amoxicilline (AICN) est une complication rare de l'amoxicilline à forte posologie par voie parentérale. Récemment, les centres de pharmacovigilance français ont noté une augmentation des déclarations d'AICN. Aussi, l'objectif de ce travail était d'étudier l'incidence de l'AICN dans la pratique courante.

Nous avons conduit une étude rétrospective au cours de la période allant du 1/01/2015 au 31/12/2017 au CHU d'Angers et inclut les patients adultes consécutivement traités par amoxicilline parentérale avec une dose d'au moins 8 g/j pendant au moins 24h. Au cours de la période, 358 patients ont été inclus. Il s'agissait d'hommes majoritairement (68.2%), avec un âge moyen de 69.1 ans. La plupart des patients (78.5%) était admis pour une cause médicale et ont reçu une dose moyenne de 11.2 g/j d'amoxicilline, soit 153.9 mg/kg/j. Soixante-quatorze patients (20.7%) ont développé une IRA, 42 (56.8%) au stade 2 ou 3 de la classification KDIGO. Parmi les patient stade 2-3 de la classification KDIGO, le diagnostic d'AICN a été retenu chez 16 patients (38.1%), soit une incidence de 4.47% de l'AICN au sein de la population. Le seul facteur de risque prédictif d'AICN identifié dans l'étude était le sexe féminin.

Notre étude suggère que l'incidence de l'AICN est élevée chez les patients recevant de l'amoxicilline à forte dose, et représente un tiers des causes d'IRA. Le sexe féminin constitue le seul facteur de risque dans cette étude.

mots-clés : Amoxicilline, Cristallurie, Insuffisance rénale aiguë, Incidence

Incidence of acute kidney injury following high intravenous amoxicillin doses

ABSTRACT

Amoxicillin (AMX)-induced crystal nephropathy (AICN) is considered as a rare complication of high dose intravenous (IV) amoxicillin administration. Recently, the French pharmacovigilance centers reported an increased declaration rate of this complication by physicians. Thus, the objective the present study was to determine the incidence of AICN in the current practice.

We conducted a retrospective study between the 01/01/2015 and 31/12/2017 in Angers University Hospital including consecutive adult patients that received more than 8g/day of AMX using IV route for at least 24h.

During the period, 358 patients were included. Patients were predominantly males (68.2%) with a mean age of 69.1 years-old. Most patients (78.5%) were treated in a medical context and received a mean dose of 11.2 g/day AMX, representing 153.9 mg/kg/day. Seventy-four patients (20.7%) developed AKI, 42 (56.8%) of KDIGO stage 2 or 3. Among patients with KDIGO stage 2-3 AKI, AICN diagnosis was retained in 16 (38.1%) patients, representing an incidence of 4.47% of the study population. Analysis showed that only female gender was associated with an increased risk of AICN.

This study suggests that AICN has a high incidence in patients receiving high IV doses of AMX, representing one third of AKI causes. Female gender appeared as a risk factor for AICN.

keywords: Amoxicillin, Crystalluria, Acute kidney injury, Incidence