

RAPPORT D'EXPERTISE

Enquête officielle

CLAMOXYL®
AUGMENTIN®
Amoxicilline Panpharma®
Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma®
Amoxicilline/acide clavulanique Mylan®
Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz®

DCI : Amoxicilline sodique – Amoxicilline sodique/acide clavulanique

LABORATOIRES : GSK / PANPHARMA / MYLAN / SANDOZ

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 12/09/2017

Date d'ouverture de l'enquête	25 Novembre 2016
CRPV rapporteur	CRPV de Paris - Henri Mondor
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (Nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV relecteur	CRPV de Reims CRPV HEGP
Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	GSK PANPHARMA MYLAN SANDOZ
Date(s) de la dernière présentation en CTPV	

Table des matières

Table des matières	2
Liste des figures	4
Liste des tableaux	4
Abréviations	5
Résumé	6
I/ Introduction	7
II/ Généralités sur l'amoxicilline (DCI)	11
1. Données de pharmacodynamie	11
2. Données de pharmacocinétique	12
2.1 De l'amoxicilline sodique	12
2.2 De l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique	12
3. Indication(s), posologie, préparation et administration	13
3.1 Indications	13
3.1.1 De l'amoxicilline sodique	13
3.1.2 De l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique	13
3.2 Posologies, préparation et administration	13
3.2.1 De l'amoxicilline sodique	13
3.2.2 De l'association amoxicilline sodique/ acide clavulanique	14
4. Avis de la HAS	14
5. Sources d'approvisionnement de l'amoxicilline sodique.....	15
III/ Généralités sur la cristallurie	16
1. Les cristalluries médicamenteuses	16
2. Les cristalluries à l'amoxicilline	17
IV/ Historique - Contexte - Objectifs	18
V/ Méthodes	19
1. Données transmises par les laboratoires.....	19
2. Méthodologie de la recherche réalisée dans la BNPV	19
3. Méthodologie de la recherche bibliographique	19
VI/ Résultats	20
1. Données des laboratoires et de la BNPV	20
1.1 Sélection des cas.....	20
1.2 Evolution annuelle du nombre de cas notifiés	20
1.2.1 Evolution du nombre de cas notifiés avec l'ensemble des spécialités à base d'amoxicilline sodique	20
1.2.2 Evolution du nombre de cas notifiés selon le traitement.....	21
1.3 Estimation annuelle du nombre de patients traités.....	24
1.3.1 Estimation avec l'ensemble des spécialités à base d'amoxicilline sodique	24
1.3.1 Estimation avec l'amoxicilline sodique seule	24
1.3.2 Estimation avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique	24
1.4 Estimation annuelle du nombre de cas notifiés de cristallurie pour 100 000 patients-année traités	25
1.4.1 Estimation avec l'ensemble des spécialités à base d'amoxicilline sodique	25
1.4.1 Estimation avec l'amoxicilline sodique seule	25
1.4.2 Estimation avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique	25
1.5 Taux de notification annuel de cas de cristallurie et de l'ensemble des effets indésirables à l'amoxicilline sodique pour 100 000 patients-année traités	26
1.5 Analyse des observations.....	27
1.5.1 Données démographiques et poids des patients	27
1.5.2 Antécédents des patients	27

1.5.3 Données sur le traitement par amoxicilline sodique.....	28
1.5.4 Données sur les autres produits suspects néphrotoxiques	30
1.5.5 Données sur les autres produits ayant pu favoriser la survenue de la cristallurie	30
1.5.6 Description des observations de cristallurie avérée ou suspectée	30
2. Données de la littérature	34
2.1 Données avec l'amoxicilline sodique et tri hydratée	34
2.2 Données avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique	37
VII/ Discussion des résultats.....	38
VIII/ Conclusions et propositions du CRPV	41
1. Conclusions.....	41
2. Propositions.....	41
2.1 Harmonisation des RCP	41
2.2 Envoi d'un communiqué	41
2.2.1 Informations sur le traitement curatif	41
2.2.2 Informations sur le traitement prophylactique	41
2.3 Demande d'avis auprès des sociétés savantes d'inféctiologie	42
Annexes.....	43
Annexe 1 : Amoxicilline sodique : schémas posologiques, modes d'administration et préparation .	44
Annexe 2 : Amoxicilline sodique/acide clavulanique : schémas posologiques, modes d'administration et préparation.....	46
Annexe 3 : Comparaison des RCP des spécialités à base d'amoxicilline sodique sur les modes de reconstitution de la poudre, de dilution pour la perfusion, sur le délai entre la reconstitution et la fin de l'administration et sur la stabilité selon la température	49
Annexe 4 : Comparaison des libellés portant sur le risque de survenue d'une cristallurie des médicaments princeps et génériques à base d'amoxicilline sodique	51
Annexe 5 : Recommandations européennes 2015 sur la prise en charge de l'endocardite .	52
Annexe 6 : RCP du Clamoxyl® 1g, poudre pour solution injectable (IM- IV)	54
Annexe 7 : RCP de l'amoxicilline sodique Panpharma 1g, poudre pour solution injectable	54
Annexe 8 : RCP de l'Augmentin® 1g/200mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion (IV) .	54
Annexe 9 : RCP de l'amoxicilline sodique/acide clavulanique 1g/200mg Panpharma, poudre pour solution injectable.....	54
Références bibliographiques	55

Liste des figures

Figure 1 : Amoxicilline sodique (forme liquide).....	11
Figure 2 : Amoxicilline tri hydratée (forme solide).....	11
Figure 3 : Evolution du nombre annuel de cas de cristallurie avérée ou suspectée aux spécialités à base d'amoxicilline sodique notifiés en France.....	20
Figure 4 : Evolution du nombre annuel de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique seule ou à l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique notifiés en France.....	21
Figure 5 : Répartition des cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique seule selon l'année et le CRPV auquel ils ont été notifiés.....	22
Figure 10 : Estimation du nombre de patients-année traités par l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique en France.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 11 : Evolution de l'estimation du nombre annuel de cas notifiés de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique seule ou en association avec l'acide clavulanique pour 100 000 patients-année traités en France.....	25
Figure 14 : Evolution de l'estimation du nombre annuel de cas notifiés de cristallurie et de l'ensemble des cas à l'amoxicilline sodique seule ou en association avec l'acide clavulanique pour 100 000 patients-année traités en France.....	26
Figure 15 : Répartition des IMC des patients ayant présenté une cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique.....	27
Figure 16 : Posologie en amoxicilline sodique administrée en curatif en mg/kg.....	29
Figure 17 : Posologie en amoxicilline sodique administrée en curatif en g/j.....	29
Figure 18 : Délai de survenue d'une cristallurie avérée ou suspectée après l'administration d'un traitement par amoxicilline sodique à visée curative.....	32

Liste des tableaux

Tableau 1 : Description des cas de cristallurie avérée ou suspectée.....	39
Tableau 2 : Description des cas de cristallurie avérée ou suspectée survenus au cours d'un traitement curatif.....	40

Abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASMR : amélioration du service médical rendu
BNPV : base nationale de pharmacovigilance
CHMP : committee for medicinal products for human use
CICr : clairance de la créatinine
CMI : concentration minimale inhibitrice
CREX : comité de retour d'expérience
CRPV : centre régional de pharmacovigilance
CTPV : comité technique de pharmacovigilance
DDL : dear doctor letter
DFG : débit de filtration glomérulaire
DRESS : drug reaction with eosinophilia systemic syndroms
DP4 : direction produit 4, pôle anti-infectieux
GSK : GlaxoSmithKline
HAS : haute autorité de santé
HEGP : hôpital européen Georges Pompidou
HLGT : high level group term
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : indice de masse corporelle
IR : infra rouge
IRA : insuffisance rénale aigue
IVD : intraveineuse directe
MDRD : modification of diet in renal disease
NP : non précisé
OAP : œdème aigu du poumon
OMI : œdème des membres inférieurs
OMS : organisation mondiale de la santé
RCP : résumé des caractéristiques du produit
SFAR : société française d'anesthésie et de réanimation
SMR : service médical rendu
UE : union européenne

Résumé

Introduction : Le RCP des spécialités à base d'amoxicilline sodique mentionne que de très rares cas de cristallurie ont été observés chez les patients recevant ces traitements. Cependant, depuis 2010, le nombre de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique notifiés aux CRPV a nettement augmenté. Cette cristallurie peut se compliquer d'une IRA qui peut être sévère et nécessiter une dialyse. Une enquête de pharmacovigilance a donc été ouverte pour rechercher les facteurs ayant pu contribuer à l'augmentation de ce nombre de cas notifiés et proposer des mesures pour réduire ce risque.

Méthodologie : Tous les cas graves et non graves avec les spécialités à base d'amoxicilline sodique ayant une imputabilité OMS « suspect » et prenant en compte l'HLGT « Troubles rénaux » ou l'HLGT « Signes et symptômes du tractus urinaire » survenus sur le territoire français depuis leur commercialisation jusqu'au 30/11/2016 ont été sélectionnés. Ont été inclus les cas de cristallurie avec ou sans insuffisance rénale et les cas d'IRA associées à une hématurie et/ou une oligurie et/ou à une biopsie rénale en faveur d'une cristallurie (nécrose tubulaire aigue).

Résultats et discussion : 180 cas ont été retenus. 127 cas (71%) concernent l'amoxicilline sodique seule, utilisée principalement en curatif, dont 97 (76%) notifiés entre 2010 et 2016, période de recrudescence des cas. Ils ont été notifiés à 24 CRPV. 49 cas (27%) concernent l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique, utilisée principalement en prophylaxie, dont 46 cas (94%) notifiés entre 2010 et 2016. Ils ont été notifiés à 3 CRPV parisiens principalement. 4 cas (2%) concernent l'association des deux traitements. Des cas sont notifiés avec tous les titulaires de l'AMM, princeps et génériques. Le taux de notification moyen augmente de façon significative entre avant et après 2010, de 8,7 [3,8-13,6] cas à 124 [104-144] cas pour 100 000 patients-année traités. Les manifestations rénales (IRA +/- oligo-anurie +/- hématurie macroscopique) surviennent principalement au cours de la 1^{ère} semaine de traitement lors d'un traitement curatif ou en une à quelques heures après l'administration du traitement en prophylaxie. La créatininémie moyenne est de 437 $\mu\text{mol/l}$ et la clairance de la créatinémie moyenne de 13 ml/mn. 22% des patients ont nécessité une ou plusieurs séances de dialyse. L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement, ou après une diminution de la posologie, associé à une hydratation +/- une alcalinisation des urines. Les facteurs favorisants retrouvés sont une forte posologie d'amoxicilline administrée chez 61% des patients traités en curatif (dont 33% en surdosage), un pH urinaire mesuré ou suspecté acide chez 39% des patients, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques chez 40% des patients, et un mode de préparation et/ou d'administration non-conformes chez des patients traités en prophylaxie (entre 15% à 52% des cas). Une faible diurèse par déshydratation en lien avec le jeûne préopératoire, la préparation digestive +/- la supplémentation protéique préopératoire ont également pu favoriser la survenue de cette cristallurie chez les patients traités en prophylaxie.

Conclusions et propositions : En France, depuis 2010, le nombre de cas notifiés de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique pour 100 000 patients-année traités est en nette augmentation, que l'amoxicilline ait été administrée en curatif ou en prophylaxie. Plusieurs facteurs favorisants, associés ou non, ont été mis en évidence. Pour limiter la survenue d'une cristallurie, des mesures peuvent être proposées : un rappel sur la posologie maximale journalière recommandée, sur la posologie maximale par perfusion, sur la durée de la perfusion d'une part et d'autre part des préconisations de bonne hydratation du patient pour maintenir une bonne diurèse, d'alcalinisation des urines (pH neutre ou alcalin) et en cas de traitement curatif, d'un dosage sérique de l'amoxicilline et de la fonction rénale au cours de la première semaine. Enfin, afin de limiter les erreurs de préparation et d'administration, il convient d'harmoniser les RCP sur les informations relatives au solvant de reconstitution, au soluté de dilution pour la perfusion, à la quantité maximale d'amoxicilline par IVD et par perfusion, à la durée d'administration de l'IVD et de la perfusion. La fréquence de survenue indiquée dans le RCP est également à modifier de « rare » à « peu fréquent ».

I/ Introduction

Généralités sur les spécialités concernées par l'enquête (cf. tableau) :

	PRINCEPS	GENERIQUES
Nom commercial	Clamoxyl® Augmentin®	Amoxicilline Panpharma® Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz®
DCI	Amoxicilline sodique	Amoxicilline sodique
Excipient(s) à effet notoire	Sans objet	Sans objet
Forme pharmaceutique et dosage	Clamoxyl® 500mg, poudre pour solution injectable IM-IV Clamoxyl® 1g, poudre pour solution injectable IM-IV Clamoxyl® 2g, poudre pour solution injectable IV Augmentin® 500 mg/50 mg, poudre pour solution injectable/ pour perfusion IV Augmentin® 1g/200mg, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion IV Augmentin® 1g/200mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV Augmentin® 2g/200mg ADULTES, poudre pour solution pour perfusion	Amoxicilline Panpharma® 1g, poudre pour solution injectable Amoxicilline Panpharma® 2g, poudre pour solution injectable Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 500mg/50mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable IV Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma®, 1 g/100 mg enfants, poudre pour solution injectable IV Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 1g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 2g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® 500mg/50mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV Amoxicilline/acide clavulanique Mylan®, 1 g/100 mg enfants, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® 1g/200mg ADULTES, poudre pour

		<p>solution injectable/pour perfusion IV</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® 2g/200mg ADULTES, poudre pour perfusion</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz® 500mg/50mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz® 1g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable/pour perfusion</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz® 2g/200mg ADULTES, poudre pour perfusion</p>
Classe pharmacologique	<p>Antibiotiques</p> <p>Bêtalactamines, du groupe des aminopénicillines +/- bêta-lactamases</p>	
Indication(s)	<p>Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles.</p> <p>Amoxicilline GSK :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathies aiguës, - Surinfections de bronchites aiguës et exacerbations de bronchites chroniques, - Infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques, - Infections urinaires, - <i>Infections génitales masculines et infections gynécologiques,</i> - <i>Infections digestives et biliaires,</i> - <i>Endocardites, septicémies,</i> - Méningites, - Maladie de Lyme : traitement de la phase primaire et de la phase primo-secondaire - Prophylaxie de l'endocardite bactérienne <p>Amoxicilline/acide clavulanique GSK</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections sévères O.R.L. (telles que mastoïdite, infections péri- 	<p>Mêmes indications que le princeps sauf pour les génériques du laboratoire Panpharma pour lequel le libellé est différent.</p> <p>Amoxicilline Panpharma :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections O.R.L sévères (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères) - Exacerbations aiguës de bronchite chronique - Pneumonie communautaire - Cystite aiguë - Pyélonéphrite aiguë - <i>Abcès dentaire sévère avec cellulite</i> - <i>Infections articulaires sur prothèses</i> - Maladie de Lyme - Méningite bactérienne - Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus. - Prophylaxie de l'endocardite <p>Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respiratoires basses,

	<p>amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée), - Pneumonie aiguë communautaire, - Cystite, - Pyélonéphrite, - Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, <i>morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite</i>, - Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite, - Infections intra-abdominales, - Infections génitales de la femme. <p><u>Prophylaxie des infections post-opératoires chez l'adulte impliquant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'appareil digestif, - La cavité pelvienne, - La tête et le cou, - Le système biliaire 	<ul style="list-style-type: none"> - O.R.L., - Gynécologiques, - Digestives et intra-abdominales, en particulier péritonites, - Rénales et urogénitales, - Septicémiques, <i>endocardites</i>, - Cutanées et des tissus mous, - Ostéoarticulaires, <i>à l'exclusion des méningites</i>. <p><u>Prophylaxie des infections post-opératoires chez l'adulte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Des gastrostomies endoscopiques percutanées, - Des cholécystectomies, - En chirurgie digestive sous-mésocolique, - En chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1	Liste 1
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	<p>Procédure nationale</p> <p>Procédure de reconnaissance mutuelle (Augmentin DE)</p>	Procédure nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	GSK	Panpharma, Mylan, Sandoz
Date d'obtention de l'AMM	<p>Clamoxyl® : 7 mars 1972 (13/02/1979 en France)</p> <p>Augmentin® : 3 avril 1981 (04/06/1985 en France)</p>	

Date de commercialisation en France	<p>Clamoxyl® 500 mg, 1g, 2g : 01/1984, 01/1984, 05/1983</p> <p>Augmentin® 500 mg/50 mg, 1g/200mg, 2g/200mg : 01/2008, 06/2001 et 01/2003 (forme sans solvant), 01/2008 /06/1985</p>	<p>Amoxicilline Panpharma 1g, 2g : 01/1998</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma 500 mg/50 mg, 500mg/100mg, 1g /100mg, 1g/200mg, 2g/200mg : 12/2007, 01/2010, 12/2007, 12/2007, 12/2007</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Mylan 500 mg/50 mg, 1g/100 mg, 1g/200mg, 2g/200mg : 01/2006, 01/2006, 11/2005, 11/2005</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz 500 mg/50 mg, 1g/200mg, 2g/200mg : 11/2007, 07/2007, 07/2007</p>
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	<p>En Europe et dans plus de 110 autres pays</p>	<p>-</p>

Remarque 1 : Le dosage de l'amoxicilline/acide clavulanique 1g/100mg, avec une posologie deux fois moindre en acide clavulanique, n'est plus commercialisé par le laboratoire GSK depuis 2006. Il l'est toujours pour les laboratoires Panpharma et Mylan.

Remarque 2 : Les différences entre princeps et génériques concernant les indications ont été signalées en italique.

II/ Généralités sur l'amoxicilline (DCI)

L'amoxicilline est la molécule de référence de la classe des pénicillines. L'association amoxicilline/acide clavulanique est l'antibiotique le plus consommé en France (1).

1. Données de pharmacodynamie

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des aminopénicillines. L'effet bactéricide des pénicillines intervient par inhibition de la transpeptidation. Cette étape est nécessaire à l'élaboration du peptidoglycane, polymère majeur de la paroi des bactéries. Selon la forme pharmaceutique, l'amoxicilline est présente sous deux formes :

- Amoxicilline sodique stérile pour les spécialités injectables (IM/IV) ;
- Amoxicilline tri hydratée pour les spécialités orales.

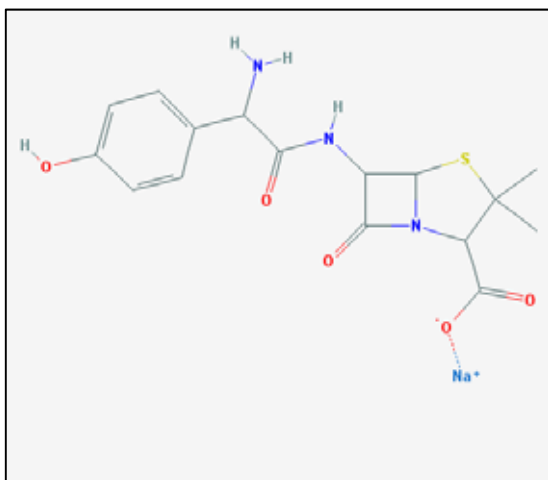


Figure 1 : Amoxicilline sodique (forme liquide)

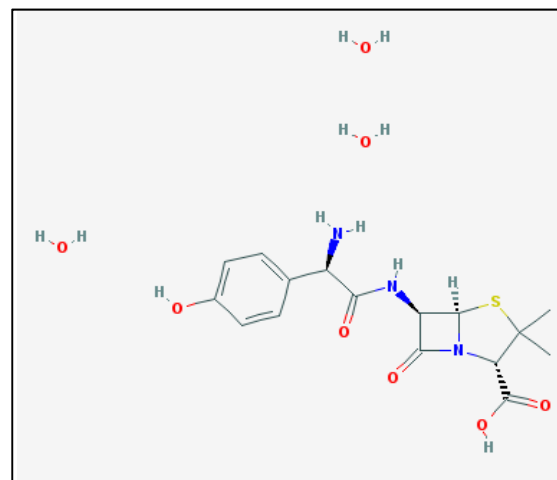


Figure 2 : Amoxicilline tri hydratée (forme solide)

L'acide clavulanique est une bêtalactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêta-lactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline.

Ce rapport ne concerne que l'amoxicilline sodique, c'est-à-dire la forme injectable de l'amoxicilline, qu'elle soit ou non en association avec l'acide clavulanique.

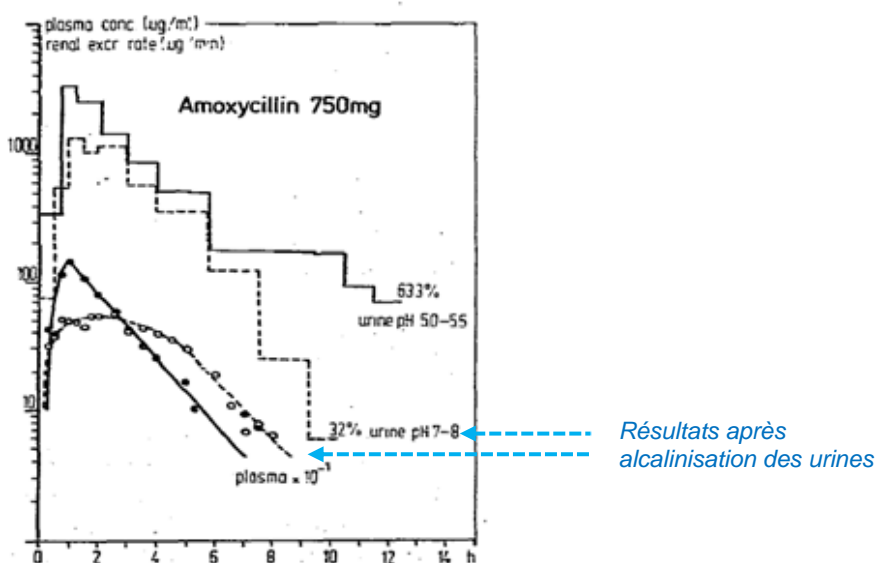
2. Données de pharmacocinétique

2.1 De l'amoxicilline sodique

En une minute, le pic sérique atteint est de 187 $\mu\text{g/ml}$ après l'administration en IV rapide d'1 g d'amoxicilline et de 111 $\mu\text{g/ml}$ après l'administration IV rapide de 500 mg. A partir de 30 minutes, les taux sériques sont deux fois plus élevés après injection de 1 g qu'après celle de 500 mg. Les taux décroissent ensuite rapidement jusqu'à devenir inférieurs à 1 $\mu\text{g/ml}$ à partir de la 6^{ème} heure. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 17 %. La demi-vie plasmatique chez le sujet dont la fonction rénale est normale est en moyenne de 1 heure. Elle est de 16 heures chez le patient anurique et de 3,6 heures chez le patient hémodialysé. 10 à 20 % de l'amoxicilline est transformé dans l'organisme en acide pénicilloïque et est retrouvé dans les urines. 70 à 80 % de l'amoxicilline est excrété dans les urines sous forme active, non métabolisée, en 6 heures environ et 5 à 10% de l'amoxicilline active est excrété dans la bile.

A noter : Une erreur de frappe s'est glissée dans le RCP du Clamoxyl® 2g IV concernant les unités des concentrations sériques : il est inscrit le pic sérique atteint est de 187 **g/ml** après l'administration en IV rapide d'1 g d'amoxicilline et de 111 **g/ml** après l'administration IV rapide de 500 mg ». Il s'agit respectivement de 187 $\mu\text{g/ml}$ et 111 $\mu\text{g/ml}$.

Trois articles apportent des données complémentaires sur l'excrétion de l'amoxicilline et montrent 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 de 32% si le pH est alcalin (2–4).



La figure montre la pharmacocinétique de l'amoxicilline après la prise orale de 750 mg d'amoxicilline. Durant l'expérience, l'urine du volontaire a été alcalinisée par la prise régulière, 4 fois par jour de 2.5 g de bicarbonate de sodium (pH entre 7.5 à 8.2). Après alcalinisation, on constate que la concentration plasmatique maximale est inférieure, que le pic persiste plus longtemps et que la demi-vie est un peu plus longue (4).

2.2 De l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique

Après une perfusion intraveineuse sur 30 min de 1g/200mg, le pic sérique est de 105 $\mu\text{g/ml}$.

3. Indication(s), posologie, préparation et administration

3.1 Indications

Elles sont limitées aux infections aux germes définis comme sensibles. Les indications sont détaillées dans le paragraphe // *Introduction* de ce rapport. Les différences entre RCP sont signalées en italiques. Les RCP complets des spécialités des laboratoires GSK et Panpharma sont consultables en annexes 6-9.

Les libellés des indications du Clamoxyl® IV et celui l'Augmentin® IV présentent des différences par rapport à de ceux de leur générique respectif du laboratoire Panpharma.

3.1.1 De l'amoxicilline sodique

Les principales différences sont :

- Les indications infections génitales masculines, gynécologiques, digestives et biliaires, et l'endocardite ne sont pas mentionnées dans les indications de l'amoxicilline sodique du laboratoire Panpharma.
- Les indications abcès dentaires sévère avec cellulite, infections articulaires sur prothèse ont été ajoutées dans le RCP de l'amoxicilline sodique Panpharma.

Les laboratoires Mylan et Sandoz ne commercialisent pas d'amoxicilline sodique seule.

3.1.2 De l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique

Les principales différences sont :

- Les indications morsure animale, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite ne sont pas mentionnées dans les indications de l'amoxicilline sodique/acide clavulanique du laboratoire Panpharma.
- L'endocardite a été ajoutée dans les indications alors que pour son princeps cette indication ne figure pas. Pour rappel, il s'agit d'une indication retrouvée dans les indications du Clamoxyl® IV. De plus, il convient de s'interroger sur le libellé « les infections ostéoarticulaires, à l'exclusion des méningites ».

Le libellé des indications de l'association amoxicilline sodique /acide clavulanique des laboratoires Mylan et Sandoz est le même que celui de l'Augmentin® IV.

3.2 Posologies, préparation et administration

Le libellé du schéma posologique des génériques du laboratoire Panpharma est différent de celui du Clamoxyl® IV et celui de l'Augmentin® IV (cf. annexe 1 et annexe 2). Le libellé du schéma posologique des génériques des laboratoires Mylan et Sandoz est en grande partie le même que celui de leur princeps respectif.

3.2.1 De l'amoxicilline sodique

Les principales différences sont :

- La posologie est plus détaillée, selon chaque indication et selon le poids et l'âge du patient dans le RCP de l'amoxicilline sodique Panpharma.
- L'adaptation posologique chez le sujet insuffisant rénal n'est pas la même. Selon le RCP du Clamoxyl® IV, elle doit se faire dès un DFG inférieur à 60 ml/mn. Selon le RCP de l'amoxicilline sodique Panpharma, elle doit se faire à partir de 30 ml/mn.

- Les modalités d'administration sont précisées dans le RCP du Clamoxyl® IV contrairement au RCP de l'amoxicilline sodique Panpharma®.

3.2.2 De l'association amoxicilline sodique/ acide clavulanique

Les principales différences sont :

- Le schéma posologique de l'Augmentin® IV est plus détaillé que celui de l'amoxicilline/acide clavulanique de Panpharma. Il prend en compte le poids et l'âge du patient traité chez les patients ayant une fonction rénale normale ou ayant une fonction rénale altérée.
- Le schéma de reconstitution et de dilution du produit diffère également. Le volume de dilution recommandé est de 100 ml pour l'Augmentin® IV, alors qu'il n'est que de 50 ml avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique Panpharma®.

A noter : une erreur probable est à signaler dans le libellé du schéma posologique de l'Augmentin® 1g/200 mg IV et de ses génériques Mylan et Sandoz dans la posologie à administrer en prophylaxie chirurgicale. Il est noté 1g/**100**mg au lieu d'1g/**200**mg.

Enfin, les informations relatives au mode de préparation, d'administration et de conservation sont confuses. Elles diffèrent entre les RCP entre médicaments princeps et génériques mais également d'un dosage à l'autre et entre l'amoxicilline sodique et l'association amoxicilline/acide clavulanique (cf. annexe 3). Ces différences concernent plus particulièrement :

- Le solvant et le volume de reconstitution avec la poudre d'amoxicilline,
- Les durées de conservation après reconstitution,
- Le soluté et le volume de dilution après reconstitution pour la perfusion,
- La quantité maximale d'amoxicilline par IVD et par perfusion,
- La durée maximale entre la reconstitution et la fin de l'administration,
- La durée d'administration de l'IVD et de la perfusion,
- La stabilité physicochimique du mélange, notamment en fonction de la température (25°C/8°C).

Remarque : Il est probable que l'absence d'harmonisation entre les médicaments princeps et ses génériques Panpharma provienne des modifications du RCP des médicaments princeps consécutives à une saisine du CHMP du 28 Janvier 2008, visant à l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché pour l'Augmentin® et le Clamoxyl® dans l'UE.

4. Avis de la HAS

Avis avril 2016 : Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLAMOXYL reste important dans toutes les indications, excepté dans les surinfections de bronchites aiguës où il reste insuffisant.

Avis HAS mars 2016 : Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AUGMENTIN reste important dans les indications de l'AMM.

5. Sources d'approvisionnement de l'amoxicilline sodique

D'après le rapport « Etat des lieux sur la substance active amoxicilline » de la direction de l'inspection de l'ANSM de mars 2016, une enquête a été réalisée auprès des 13 établissements pharmaceutiques titulaires d'une AMM pour les spécialités dont la substance active est l'amoxicilline. Elle a permis d'identifier 11 fabricants d'amoxicilline (sodique et tri hydratée) dont 3 pour l'amoxicilline sodique. Ces 3 fabricants se répartissent respectivement 71%, 25% et 4% du marché. La plus grande partie, 96%, est fabriquée en Europe et 4% en Chine.

D'après ce même rapport, des problèmes de qualité (test annuel de simulation du procédé aseptique non conforme), à une date non précisée, ont été rencontrés par un fabricant de la substance active amoxicilline sodique utilisée dans les spécialités du laboratoire Panpharma. Ces problèmes ont engendré une rupture de stock pour les médicaments Amoxicilline Panpharma 1g et 2g poudre pour solution injectable. Le report massif des ventes sur la spécialité Clamoxyl®, poudre pour solution injectable des laboratoires GSK a conduit à une nouvelle situation de rupture de stock.

Une inspection du site chinois a été réalisée en 2015 par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et les autorités roumaines. Elle a eu pour conséquence la rédaction d'un avis de non-conformité et la décision de suspendre le certificat de conformité à la pharmacopée européenne concernant la fabrication d'Amoxicilline sodique stérile.

Le rapport indique : « *En France, cette décision impactait directement les médicaments Amoxicilline Panpharma 1g et 2g, poudre pour solution injectable. Après examen de tous les éléments recueillis au cours de l'enquête, des mesures conservatoires mises en place, et compte-tenu du caractère indispensable de cette substance active en France, en Roumanie et au Royaume-Uni, un certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication restreint a été émis pour autoriser l'utilisation de cette substance active dans les trois pays, jusqu'à qualification d'un nouveau fournisseur par chaque détenteur d'AMM* » (1).

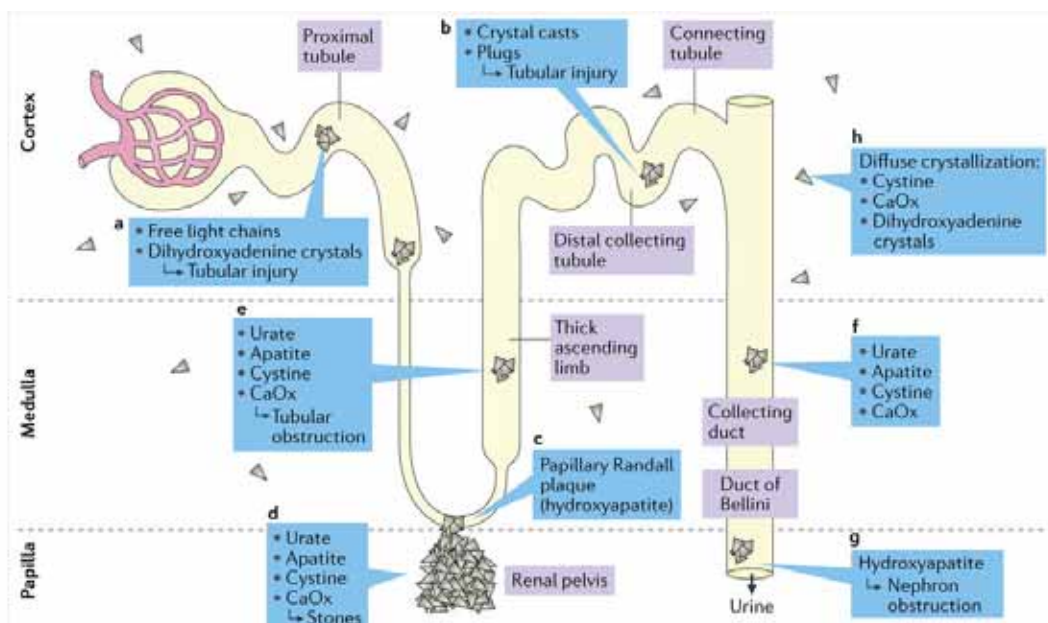
III/ Généralités sur la cristallurie

1. Les cristalluries médicamenteuses

La cristallurie n'est pas le marqueur d'une pathologie mais signe la présence en excès de substances potentiellement cristallisables susceptibles d'engendrer des processus lithiasiques ou une altération de la fonction rénale. Elle est une conséquence d'une sursaturation urinaire (5,6).

Les deux principaux déterminants de la sursaturation sont l'excès de concentration molaire de certains ions et le pH urinaire. Dans les urines où la pression et la température sont constantes, le pH est le principal paramètre influençant la solubilité des substances qui y sont sensibles (5-7). L'acidification des urines commence dans le tubule proximal. Le tube distal et le tube collecteur participent ensuite à une régulation fine de la composition électrolytique et acido-basique de l'urine excrétée : réabsorption du sodium et sécrétion d'ion K^+ et d'un ion H^+ sous contrôle de la sécrétion d'aldostérone et sécrétion de NH_3 et H^+ à partir du métabolisme de la glutamine des cellules tubulaires.

L'agrégation cristalline est un processus rapide. Elle peut engendrer des particules volumineuses (plusieurs dizaines ou, plusieurs centaines de microns) dans un délai très court, inférieur au temps de transit de l'urine à travers le rein. À cause de leur taille, mais aussi de leur forme très irrégulière et de la présence de nombreuses aspérités (cristaux anguleux), les agrégats ainsi formés sont susceptibles d'être retenus dans les segments terminaux des néphrons, sur l'épithélium papillaire ou dans les cavités excrétrices du rein. Parfois, l'accumulation de cristaux plus petits en amont d'un agrégat retenu dans le tube collecteur en raison de sa grande taille peut entraîner une obstruction du tube et la formation d'un véritable « bouchon cristallin » qui peut, lui aussi, être le point de départ d'un processus lithiasique (5,6). La figure ci-dessous détaille les différents compartiments de dépôts de cristaux du rein et du néphron (8).



Nature Reviews | Nephrology

a | Particles such as free immunoglobulin light chains enter the proximal tubule in the ultrafiltrate. They are taken up by proximal tubular cells and can lead to proximal tubule injury. b | Crystal or plug formation in the distal collecting tubule also cause tubular injury. c | Interstitial hydroxyapatite deposits at the inner medulla around the tips of the loops of Henle can form Randall plaques, which serve as a papillary nidus for the formation of calcium oxalate (CaOx), urate, apatite or cystine stones inside the renal pelvis (panel d). e | The thick ascending limb of the loop of Henle is the site of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) secretion, which promotes the formation of casts and crystal plugs at this site. Such plugs and casts can lead to tubule obstruction further downstream in the nephron. f | Urine concentration and acidification in the collecting ducts promotes crystallization of many minerals as well as uric acid. g | The duct of Bellini — the terminal part of the collecting duct — is a preferred site of hydroxyapatite plug formation, which obstructs the outflow of numerous of nephrons that feed into this collecting duct. h | Diffuse crystallization with formation of microcrystals can occur in the interstitial compartment and can also affect the cortex. This process activates interstitial dendritic cells to produce inflammatory mediators.

Mulay, S. R. & Anders, H.-J. (2017) Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* doi:10.1038/nrneph.2017.10

Les facteurs favorisant les cristalluries médicamenteuses sont (5,6) :

- Des posologies élevées (supérieures à 150 mg par prise) et souvent supérieures à 500 mg/j, pour les médicaments pouvant entraîner des cristalluries. La dose journalière d'amoxicilline/acide clavulanique est de 3g/j (OMS).
- Une forte élimination par le rein. 70 à 80 % de l'amoxicilline est excrétée dans les urines sous forme active.
- Une demi-vie courte du traitement entraînant des pics de concentration urinaire élevés. La demi-vie de l'amoxicilline est de 1 h en moyenne.
- Une faible solubilité de la molécule. La forme non métabolisée (active) de l'amoxicilline est moins soluble.
- Une faible hydratation (déshydratation).

2. Les cristalluries à l'amoxicilline

La recherche de cristaux s'effectue par spectrométrie IR sur des urines fraîches conservées à une température comprise entre 20°C et 37°C et dans les 2 heures qui suivent le prélèvement.

Les cristaux sont des cristaux d'amoxicilline tri hydratée, qui se présentent sous la forme d'aiguilles ou de fines baguettes à bout carré, incolores, disposées en tous sens, qui sont souvent de grandes tailles et parfois agglomérées en « branches de genêts » (9).



Extrait de *Fogazzi GB et al.* (10)

Comme pour toute cristallurie médicamenteuse, la formation de cristaux d'aminopénicilline (amoxicilline et ampicilline) nécessite une sursaturation des urines qui peut être la conséquence d'une faible diurèse, d'une posologie élevée ou d'un pH urinaire acide. Plus le pH urinaire est acide, plus l'élimination de la forme active est importante et rapide. Le pH joue un rôle primordial dans la saturation des urines (11). Lorsque le pH urinaire s'élève, par exemple lors d'une infection à germes uréasiques, l'amoxicilline forme des sels de sodium qui sont nettement plus solubles. Le pH intratubulaire varie entre 4.5 à 7 au cours du nyctémère en situation physiologique (12). Les premières urines du matin sont les plus acides.

La cristallurie disparaît en 3 à 24 heures après l'arrêt du traitement (10).

IV/ Historique - Contexte - Objectifs

Suite à la présentation de plusieurs cas marquants de cristallurie à l'amoxicilline au cours du CTPV de juin 2014, un CRPV a réalisé un point sur les IRA sur suspicion de cristallurie survenues après antibioprophylaxie chirurgicale par amoxicilline/acide clavulanique IV. Il recense 38 cas d'IRA, tous notifiés aux CRPV d'Ile de France. Le tableau clinique de ces cas est assez homogène avec l'apparition en fin d'intervention ou au plus tard dans les 24 h, d'une hématurie macroscopique, avec parfois visualisation de cristaux dans les urines, d'une oligo-anurie et d'une IRA pouvant nécessiter une dialyse.

Entre fin 2014 et octobre 2015, d'autres cas de cristallurie ont été présentés au CTPV par plusieurs CRPV. Ces cas se rapportaient, cette fois, à l'administration d'amoxicilline sodique à visée curative. En octobre 2015, le pôle anti-infectieux a présenté au CTPV les chiffres de ventes et l'analyse des données des laboratoires. Il a été souligné que :

- *Il n'y a pas eu de modification susceptible de modifier la qualité du produit fini (amoxicilline sodique, amoxicilline sodique/acide clavulanique). De plus, la qualité de la substance active est conforme à la Pharmacopée européenne.*
- *La solubilité ne dépend pas de la source ni du procédé de fabrication ; elle est une propriété intrinsèque de la molécule.*
- *La solubilité de l'amoxicilline dépend du pH. Le produit fini est très soluble dans l'eau et dans une solution à pH très acide ou alcalin mais perd de sa solubilité pour des pH variant de 4 à 6.*
- *Le produit fini ne contient pas d'excipient.*

Il a été conclu *qu'avant d'envisager l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance, devait être réalisé le recensement et la synthèse des travaux actuellement engagés et auxquels sont associés les CRPV : pratiques de terrain, indications et modalités d'utilisation de l'amoxicilline utilisée seule ou en association à forte dose (dose, volume et temps de perfusion, délai si administration) en préventif ou en curatif. Les CRPV étaient invités à faire parvenir au pôle pharmacovigilance les synopsis de ces études, l'objectif étant de voir si les augmentations des cas de cristalluries signalées par certains cliniciens sont liées ou non à un changement de modalité d'utilisation ou à des mesures inadaptées d'hydratation.*

En novembre 2016, suite à un nouveau cas notifié de cristallurie à l'amoxicilline sodique administrée à dose curative, une enquête a été ouverte et confiée au CRPV de Paris - Henri Mondor.

Pour rappel, la survenue d'une cristallurie au cours d'un traitement à l'amoxicilline est un effet connu et répertorié dans plusieurs rubriques du RCP des spécialités à base d'amoxicilline sodique et de l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique. Cette information est cependant hétérogène dans les RCP que ce soit entre les princeps et les génériques du laboratoire Panpharma ou entre les amoxicillines sodiques et les associations amoxicilline sodique/acide clavulanique (cf. annexe 4).

Les **objectifs** de cette enquête sont de :

- Analyser les cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique notifiés en France,
- Rechercher les facteurs ayant pu contribuer à l'augmentation du nombre de cas notifiés depuis 2010,
- Proposer des mesures pour réduire ce risque.

VI/ Méthodes

1. Données transmises par les laboratoires

Les laboratoires GSK, Panpharma, Mylan et Sandoz ont chacun transmis :

- Un rapport de synthèse
- La liste des cas graves et non graves avec les spécialités à base d'amoxicilline ayant une imputabilité OMS « S » et prenant en compte l'HLGT « Troubles rénaux » ou l'HLGT « Signes et symptômes du tractus urinaire » survenus sur le territoire français et notifiés depuis la commercialisation jusqu'au 30/11/2016.
- Les cas notifiés depuis la commercialisation jusqu'au 30/11/2016
 - o Cas notifiés au laboratoire GSK : période de 01/1984 au 30/11/2016
 - o Cas notifiés au laboratoire Panpharma : période de 2001 au 30/11/2016
 - o Cas notifiés au laboratoire Mylan : période de 11/2005 au 30/11/2016
 - o Cas notifiés au laboratoire Sandoz : période de 07/2007 au 30/11/2016
- Les données de ventes annuelles ainsi qu'une estimation annuelle de l'exposition sur le territoire français.

2. Méthodologie de la recherche réalisée dans la BNPV

Les critères de recherche sont :

- L'ensemble des cas graves et non graves concernant les spécialités à base d'amoxicilline (%AMOXICILLIN% et %amoxicillin%) ayant une imputabilité OMS « suspect » et en prenant en compte les mêmes HLGTS que ceux mentionnés ci-dessus.
- Les dates d'interrogation : depuis la date de commercialisation des spécialités à base d'amoxicilline jusqu'au 30/11/2016.

Les critères de sélection des cas sont :

Critères d'inclusion :

- Toute cristallurie, qu'il soit précisé ou non que les cristaux sont des cristaux d'amoxicilline,
- Toute IRA associée à une hématurie et/ou une oligurie et/ou à une biopsie rénale en faveur d'une cristallurie.

Critères d'exclusion :

- Les IRA dans un contexte immuno-allergique (rash, hypersensibilité, hépatite, anaphylaxie, néphrite immuno-allergique, DRESS, syndrome de Lyell) ;
- Les IRA survenues dans un contexte de choc septique, de bas débit, de déshydratation, de rhabdomyolyse, de défaillance multi viscérale, d'embolie pulmonaire ;
- Les IRA survenues au cours de l'administration d'un traitement néphrotoxique (produit de contraste iodé, aciclovir, AINS) ayant une imputabilité supérieure ou égale à l'amoxicilline.

3. Méthodologie de la recherche bibliographique

Une recherche bibliographique a été effectuée dans PubMed avec les termes « amoxicillin » et « kidney injury », ou « renal failure » ou « crystalluria » ou « crystal » ou « urinary tract abnormalities ».

VI/ Résultats

1. Données des laboratoires et de la BNPV

1.1 Sélection des cas

Au total, 180 cas ont été sélectionnés après avoir écarté les doublons et appliqué les critères d'inclusion ; 153 cas dont issus de la base nationale de pharmacovigilance, 27 cas sont issus des données transmises par les titulaires de l'AMM.

1.2 Evolution annuelle du nombre de cas notifiés

1.2.1 Evolution du nombre de cas notifiés avec l'ensemble des spécialités à base d'amoxicilline sodique (n=180)

La figure 3 montre l'évolution annuelle du nombre de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique seule ou en association avec l'acide clavulanique notifiés en France de 1985 à 2016. Dans quelques rares cas, l'année de saisie du cas dans la BNPV diffère de l'année de survenue de la cristallurie (cas rétrospectifs). Dans notre analyse, nous avons pris en compte l'année de survenue de l'effet.



Figure 3 : Evolution du nombre annuel de cas de cristallurie avérée ou suspectée aux spécialités à base d'amoxicilline sodique notifiés en France

Entre 2010 et 2016, période de recrudescence des cas, 147 cas (82%) ont été notifiés.

1.2.2 Evolution du nombre de cas notifiés selon le traitement (n=180)

Sur les 180 cas retenus :

- 127 cas (71%) se rapportent à l'amoxicilline sodique seule,
- 49 cas (27%) se rapportent à l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique,
- 4 cas (2%) concernent l'association des deux traitements.

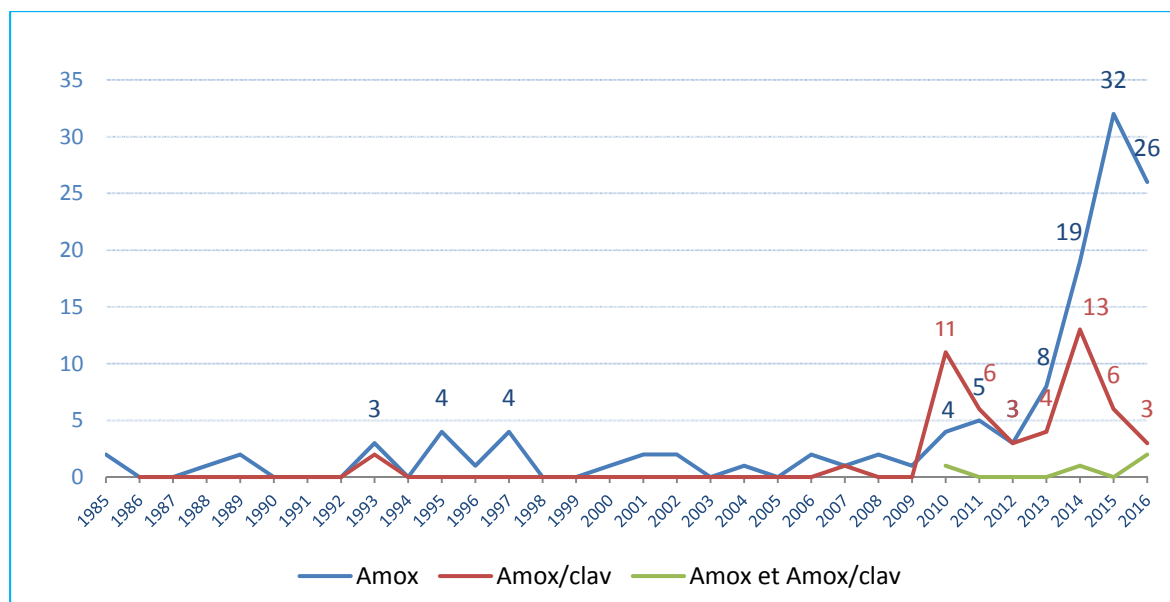


Figure 4 : Evolution du nombre annuel de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique seule ou à l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique notifiés en France

Parmi les 147 cas notifiés entre 2010 et 2016, 97 cas concernent l'amoxicilline sodique seule, 46 cas concernent l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique et 4 cas (2.5%) concernent les deux traitements à la fois.

- Cas notifiés avec l'amoxicilline sodique seule entre 2010 et 2016 (n=97)

Les cas ont été notifiés à de très nombreux CRPV (n=24).

Sur la figure 4, le pic de 2015 (n= 32) concerne des cas notifiés à 14 CRPV dont 8 cas notifiés à un seul CRPV parisien en 9 mois. Ces 8 cas de cristallurie sont survenus chez des patients traités avec de fortes posologies d'amoxicilline sodique (3 cas à 12g/j, 1 cas à 15g/j, 1 cas à 16g/j, 1 cas à 20 g/j) ou après une administration non conforme (3g dans la perfusion, 3 fois par jour).

En 2016, les 26 cas ont été notifiés à 8 CRPV. Deux séries de 6 cas ont été notifiées à deux CRPV (dont un cluster de 5 cas notifiés en 1 mois et demi) et deux séries de 4 cas à deux autres CRPV (cas notifiés en 6 à 11 mois). Parmi ces 26 cas, dans 5 cas, les posologies administrées sont supérieures à 12g/j ou à 200 mg/kg/j, dans 12 autres cas des facteurs en faveur d'une acidification des urines sont retrouvés.

La figure 5 permet de visualiser entre 2010 et 2016, les séries de cas de cristallurie à l'amoxicilline sodique seule selon l'année et le CRPV auquel ils ont été notifiés.

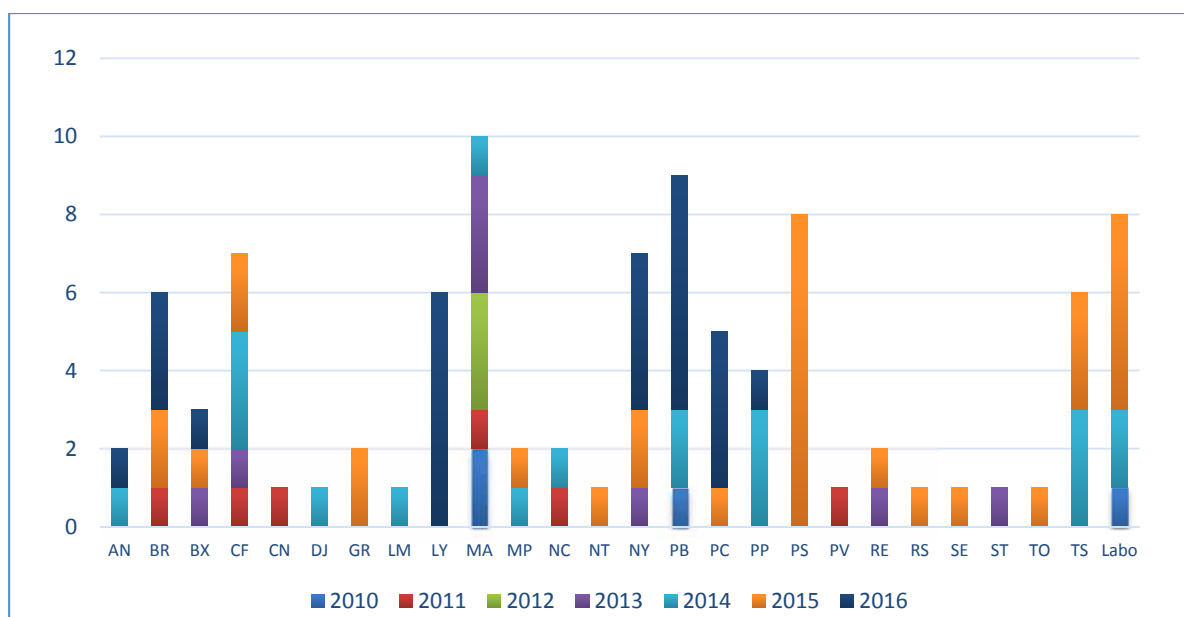


Figure 5 : Répartition des cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique seule selon l'année et le CRPV auquel ils ont été notifiés

- Cas notifiés avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique entre 2010 et 2016 (n=46)

Sur la figure 4, le pic de 2010 (n=11) est dû à deux séries de cas notifiés à deux CRPV parisiens par des services d'anesthésies :

- 9 cas survenus en 4 mois, déclarés au CRPV N°1, dans le cadre d'une antibioprophylaxie d'une chirurgie en gynécologie ;
- 2 cas survenus en 1 mois, déclarés au CRPV N°2 dans le cadre d'une antibioprophylaxie d'une chirurgie bariatrique.

Le pic de 2014 (n=13) est principalement dû à trois séries de cas notifiés à 3 CRPV par les deux mêmes services d'anesthésie qu'en 2010 et un troisième service d'anesthésie :

- 5 cas survenus en 9 mois, déclarés au CRPV N°2, dans le cadre d'une antibioprophylaxie d'une chirurgie digestive et gynécologique ;
- 4 cas survenus en 5 mois, déclarés au CRPV N°1, dans le cadre d'une antibioprophylaxie d'une chirurgie en urologie (2 cas) ou en neurologie (2 cas). 3 cas sont survenus en 4 jours. Dans la survenue des cas d'antibioprophylaxie en urologie, il a été suspecté comme facteur favorisant, le mode d'administration : administration de 2g en IVD rapide (< 1mn), comme pour la cefuroxime ;
- 4 cas survenus en 3 mois, déclarés à un 3^{ème} CRPV dans le cadre d'une antibioprophylaxie d'une chirurgie abdominale ou ovarienne. A noter que, ces 4 cas sont survenus dans un contexte d'erreur de pratique : 2g d'amoxicilline/acide clavulanique ayant été dilué dans seulement 20 ml (au lieu de 100 ml) et administré en flash en 30 secondes (au lieu de 30 mn).

Ainsi, 43 des 46 cas de cristallurie se rapportant à l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique ont été notifiés à trois CRPV. Ces cas ont été déclarés par les services d'anesthésie (+/- via la pharmacie) de 3 établissements hospitaliers. Deux établissements ont, suite à la survenue de ces cas, vérifié les modalités d'administration en perfusion lente (et non en IVD), puis devant la persistance des cas, ont modifié leur antibioprophylaxie au profit de la cefoxitine en chirurgie

bariatrique, abdominale, ovarienne ; antibioprofylaxie conforme aux recommandations de la SFAR. Pour le troisième établissement, l'antibiothérapie par l'association amoxicilline/acide clavulanique a été poursuivie, mais avec une mise en conformité à partir de 2014 de leur protocole d'administration. Cinq nouveaux cas ont néanmoins été signalés par le service d'anesthésie en 2015, sans que l'on sache si le protocole d'administration ait bien été respecté. En 2016, aucun cas n'a été notifié par ce service.

Il convient de rappeler qu'en 2010, la SFAR a réactualisé ses recommandations d'antibioprofylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. Ces recommandations préconisent l'utilisation de la cefoxitine dans la chirurgie gynécologique et bariatrique. Dans la chirurgie bariatrique, la posologie préconisée est de 4g en IV lente de 30 minutes, et si la durée de l'intervention est supérieure à 2h, de réinjecter 2g. Les deux services d'anesthésie parisiens ayant déclaré les séries de cas de cristallurie ont privilégié l'association amoxicilline/acide clavulanique dans ces indications (l'un à partir de 2010, le second depuis plus longtemps semble-t-il). Cette antibioprofylaxie est préconisée par la SFAR plutôt en cas de chirurgie de l'intestin grêle, colorectale, appendiculaire ou de cystectomie, de sphincter artificiel ou de soutènement urétral. Le protocole est alors le suivant : une dose initiale de 2g en IV lente avant l'induction puis une réinjection de 1g si la durée de l'intervention est supérieure à 2h ; soit des posologies deux fois moindres qu'avec la cefoxitine. Cependant, la SFAR précise dans son rapport que chez les patients obèses, la posologie de bêtalactamine doit être le double, soit une dose initiale de 4g en IV lente puis une réinjection de 2g si la durée de l'intervention est supérieure à 2h (13).

Ces recommandations de la SFAR diffèrent du schéma posologique des RCP dans lesquels, il n'est pas fait mention d'un doublement de la posologie chez les patients obèses. Au contraire, il est recommandé de respecter une posologie de 2g par perfusion. De plus, dans le cadre d'une prophylaxie chirurgicale, il est préconisé pour les réinjections, un délai de 4h (RCP de l'amoxicilline/acide clavulanique Panpharma) ou de 8h (RCP de l'Augmentin®).

Ainsi, ces premières données montrent que des cas de cristallurie avérée ou suspectée ont été notifiés avec toutes les amoxicillines sodiques, en association ou non avec l'acide clavulanique et quel que soit le titulaire de l'AMM.

1.3 Estimation annuelle du nombre de patients traités

Le calcul de l'estimation du nombre de patients traités est basé sur le volume de vente d'amoxicilline sodique IV en gramme et sur la dose journalière en gramme d'amoxicilline sodique et sur celle de l'amoxicilline sodique/acide clavulanique fournies par l'OMS (14).

L'estimation du nombre de patients traités par amoxicilline sodique a été réalisée sur la base d'une dose journalière d'amoxicilline sodique de 1 g.

L'estimation du nombre de patients traités par amoxicilline sodique/acide clavulanique a été réalisée sur la base d'une dose journalière d'amoxicilline sodique de 3 g.

Estimation du nombre de patients-année traités :

$$\frac{\text{quantité d'amoxicilline vendue en g}}{\text{dose journalière en g} \times 365 \text{ j}}$$

1.3.1 Estimation avec l'ensemble des spécialités à base d'amoxicilline sodique

Les données de vente n'ayant été transmises par le laboratoire GSK qu'à partir de l'année 2001, l'estimation débute à partir de cette date. Entre 2001 et 2016, l'estimation du nombre de patients-année traités par amoxicilline sodique seule ou en association avec l'acide clavulanique en France augmente légèrement de 14 000 patients-année à 18 000 patients-année. La chute des ventes du laboratoire GSK a été compensée par une augmentation des ventes des laboratoires Panpharma et Sandoz principalement.

1.3.1 Estimation avec l'amoxicilline sodique seule

Cette estimation augmente légèrement entre 2001 et 2016, de 8000 à 10 000 patients-année traités par amoxicilline seule. La chute des ventes de Clamoxyl® IV a été compensée par une augmentation supérieure des ventes du générique Panpharma.

1.3.2 Estimation avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique

Cette estimation est relativement stable autour de 7500 patients-année traités par amoxicilline sodique/acide clavulanique. La chute des ventes d'Augmentin® IV a été compensée par l'augmentation des ventes des génériques, principalement Sandoz.

1.4 Estimation annuelle du nombre de cas notifiés de cristallurie pour 100 000 patients-année traités

1.4.1 Estimation avec l'ensemble des spécialités à base d'amoxicilline sodique (n=180)

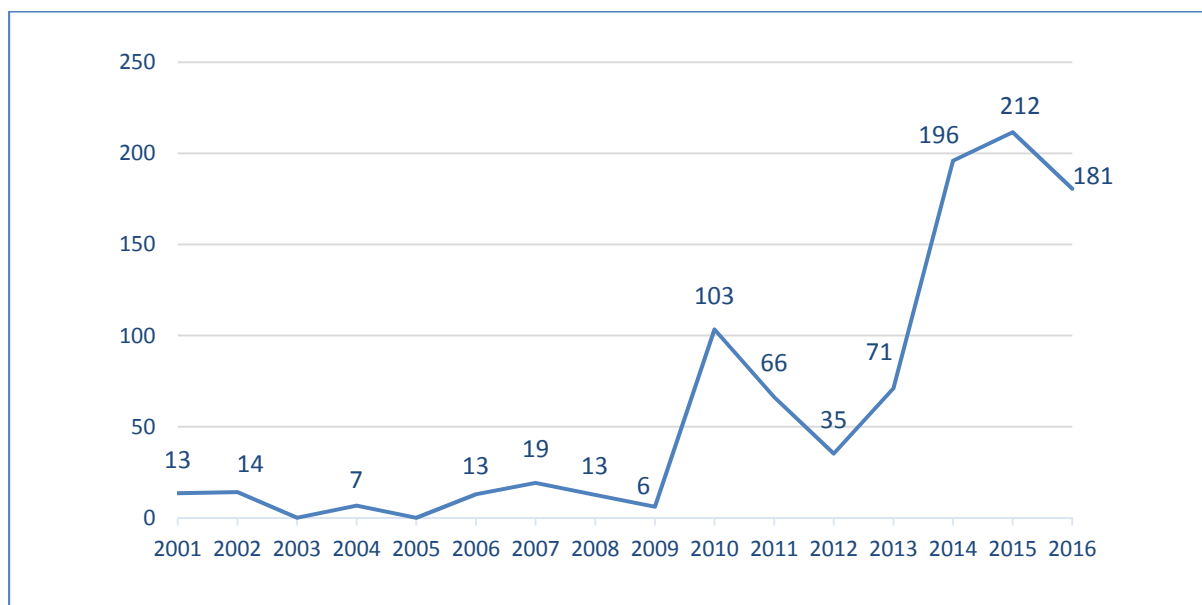


Figure 6 : Evolution de l'estimation du nombre annuel de cas notifiés de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique seule ou en association avec l'acide clavulanique pour 100 000 patients-année traités en France

Ces résultats confirment l'augmentation du nombre de cas notifiés de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique seule ou en association pour 100 000 patients-année traités. Le taux moyen de notification avant 2010 est de 8,7 [3,8-13,6] cas pour 100 000 patients et de 124 [104-144] cas après 2010.

1.4.1 Estimation avec l'amoxicilline sodique seule (n=127)

L'augmentation du nombre de cas notifiés pour 100 000 patients-année traités concerne les deux titulaires de l'AMM.

Le taux moyen de notification avant 2010 est de 15.1 [6,2-24] cas pour 100 000 patients et de 150 [120-180] cas après 2010.

1.4.2 Estimation avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique (n=49)

Le nombre de cas notifiés avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique pour 100 000 patients-année traités est très inégal selon les années et le titulaire de l'AMM.

Le taux moyen de notification avant 2010 est de 1,5 [0-4,5] cas pour 100 000 patients et de 85,6 [60,7-110] cas après 2010.

1.5 Taux de notification annuel de cas de cristallurie et de l'ensemble des effets indésirables à l'amoxicilline sodique pour 100 000 patients-année traités

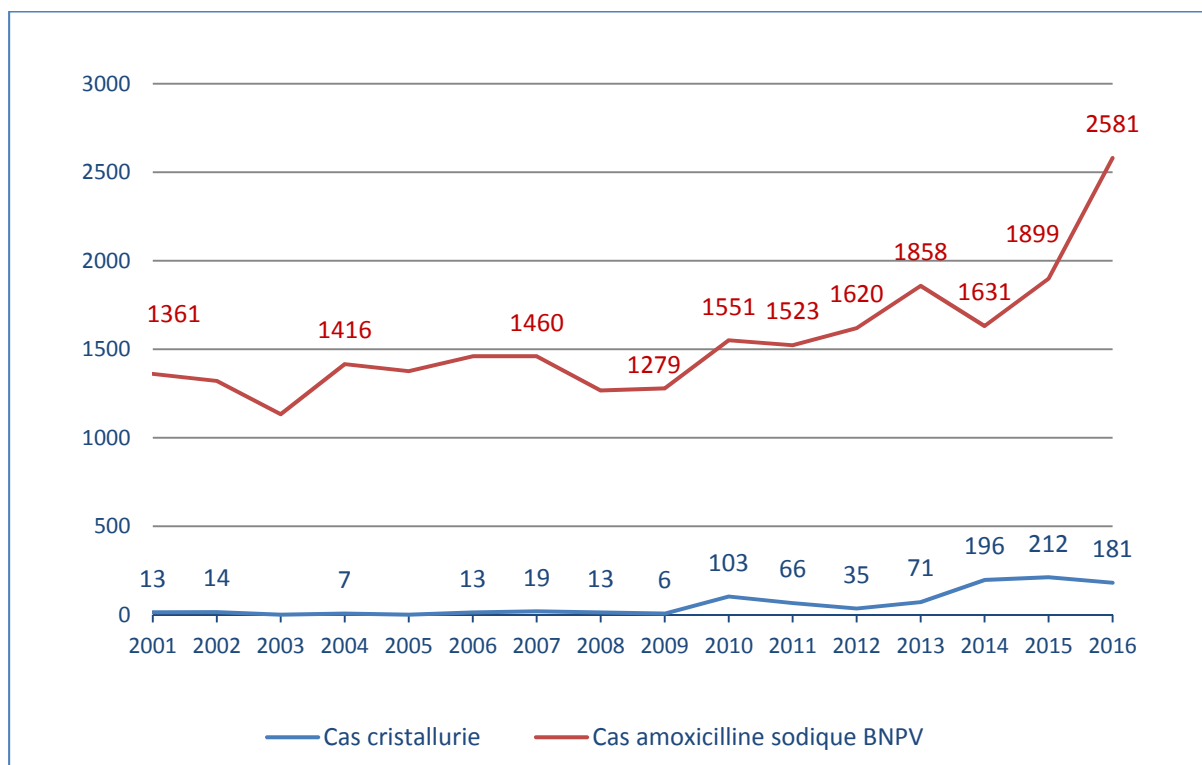


Figure 7 : Evolution de l'estimation du nombre annuel de cas notifiés de cristallurie et de l'ensemble des cas à l'amoxicilline sodique seule ou en association avec l'acide clavulanique pour 100 000 patients-année traités en France

La figure montre une augmentation des deux taux de notifications à partir de 2010. Le taux moyen de notification tout effet indésirable confondu avant 2010 est de 1341 [1280-1402] cas pour 100 000 patients et de 1814 [1737-1890] cas après 2010. Pour rappel, celui des cas de cristallurie avant 2010 est de 8,7 [3,8-13,6] cas pour 100 000 patients et de 124 [104-144] cas après 2010. Ainsi, proportionnellement, l'augmentation des cas notifiés de cristalluries reste supérieure à celle de l'ensemble des cas notifiés d'effet indésirable (x14 versus x1.35) à l'amoxicilline sodique.

Remarque : Ci-dessus, les taux de notification de l'ensemble des cas rapportés à l'amoxicilline sodique ne prend en compte que les cas de la BNPV. Les taux de notification des cas de cristallurie prend en compte les cas de la BNPV (85% de cas) et ceux transmis par les titulaires de l'AMM (15% des cas).

1.5 Analyse des observations

1.5.1 Données démographiques et poids des patients

Parmi les 180 cas retenus, l'âge est précisé dans 178 observations (99%). L'âge moyen est de 62 ans [3 mois-97 ans] +/- 21 ans, toutes indications confondues. Il est de 67 ans chez les patients traités en curatif et de 48 ans chez les patients traités en prophylaxie. Le sexe ratio est de 0.6 : 112 patients sont des femmes (62.4%), 68 sont des hommes (37.6%).

Parmi les 180 cas retenus, l'IMC est indiqué ou a pu être calculé dans 97 observations (54%). L'IMC moyen est à 26 [15-67]. 49 patients (51%) sont au-dessus de la norme de l'IMC dont 22 patients (23%) ont un IMC ≥ 30 . Un IMC élevé peut être en faveur d'un syndrome métabolique et donc d'un pH urinaire acide, facteur favorisant la sursaturation en amoxicilline urinaire (15–17).

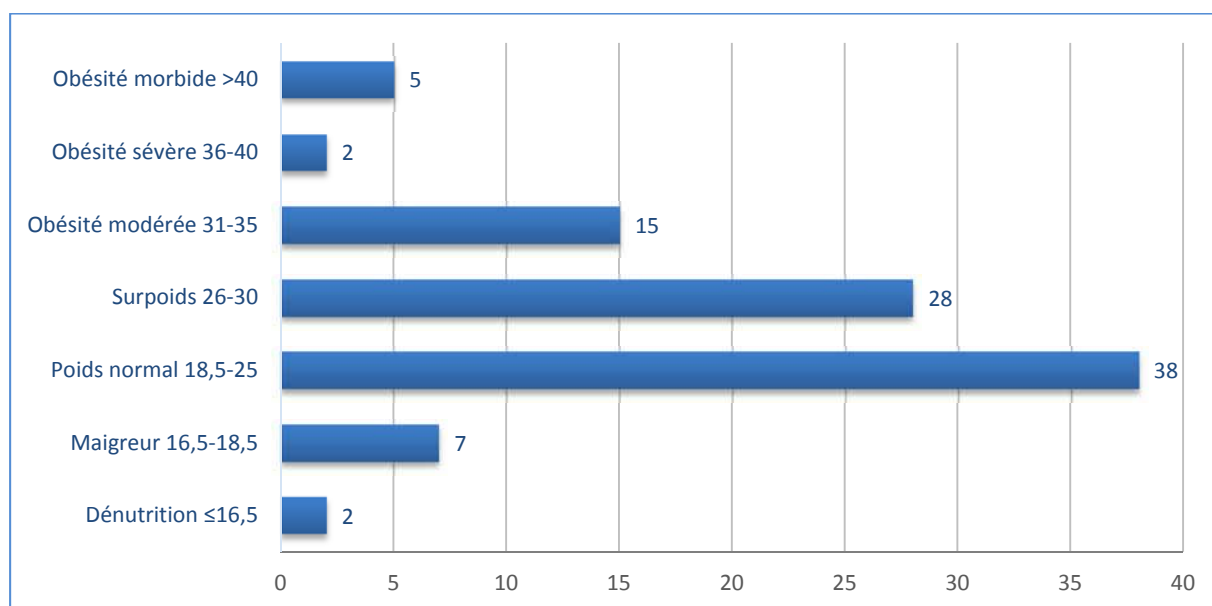


Figure 8 : Répartition des IMC des patients ayant présenté une cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique

En ne prenant en compte que les observations se rapportant à l'administration d'amoxicilline sodique administrée à visée curative (excluant ainsi les observations des patients traités par amoxicilline sodique/acide clavulanique dans le cadre d'une antibioprofylaxie d'une chirurgie bariatrique pour lesquels à fortiori l'IMC est très élevé), l'IMC moyen reste de 26 kg/m².

Dans les observations se rapportant à l'administration d'amoxicilline sodique en prophylaxie et précisant l'IMC, celui-ci est supérieur à 30 kg/m² dans 13 observations (29%).

1.5.2 Antécédents des patients

Parmi les 180 cas retenus, les antécédents sont précisés dans 130 observations (72%). On constate que 60 patients (46%) sont hypertendus, 25 patients (19%) sont diabétiques dont 16 patients (13%) hypertendus et diabétiques, 17 patients (13%) présentent une dyslipidémie. Les 25 patients diabétiques sont tous traités par amoxicilline à visée curative.

Il convient de souligner que les patients ayant un diabète de type II, présente un pH urinaire plus acide. Un pH urinaire acide serait même un facteur prédictif de diabète (16–18). Comme précisé précédemment, plus le pH urinaire est acide, plus l'élimination de la forme active d'amoxicilline est importante et rapide, favorisant la sursaturation en amoxicilline et donc la cristallurie.

Parmi les 131 observations précisant les antécédents, 16 patients (12%) présentent une insuffisance rénale avant l'introduction du traitement par amoxicilline sodique seule ou en association. Cette insuffisance rénale est modérée chez ces 16 patients. Le pourcentage d'insuffisance rénale préexistante est faible au regard des 115 patients (64%) ayant des antécédents d'hypertension artérielle et/ou de diabète et/ou de dyslipidémie et/ou de surpoids des patients (IMC \geq 26).

1.5.3 Données sur le traitement par amoxicilline sodique

- Indications du traitement

L'indication est précisée dans 179 observations. Le traitement est administré en curatif dans 133 observations (74%), en prophylaxie dans 46 observations (26%) et dans 1 observation, l'indication n'est pas précisée.

En curatif, le traitement est l'amoxicilline sodique seule dans 125 observations, l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique dans 5 observations et l'association des deux traitements dans 3 observations.

En prophylaxie, le traitement est l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique dans 44 observations, l'amoxicilline sodique seule dans 1 observation et l'association des deux traitements dans 1 observation.

Les différentes indications sont les suivantes :

- Dans le cadre d'un traitement curatif (n=133 ; 74%) :
 - o Endocardite ou suspicion d'endocardite : 47 patients (38%)
 - o Méningite ou suspicion de méningite/encéphalite/abcès cérébral : 43 patients (32%)
 - o Infection osseuse ou sur prothèse totale de hanche : 18 patients (14%)
 - o Autres : Infection/bactériémie/septicémie/abcès : 21 (16%)
 - o Non précisée : 4 patients.
- Dans le cadre d'une antibioprophylaxie chirurgicale (n=46 ; 26%) :
 - o Chirurgie gynécologique : 14 patients (30%)
 - o Chirurgie urologique ; 10 patients (21%)
 - o Chirurgie colon : 9 patients (20%)
 - o Chirurgie bariatrique : 7 patients (15%)
 - o Chirurgie ORL : 2 patients
 - o Chirurgie neurologique : 2 patients
 - o Chimiothérapie intrapéritonéale : 1 patient
 - o Non précisée : 1 patient

Parmi les observations de cristallurie survenue au cours d'une antibioprophylaxie, 87% sont survenues au cours d'une chirurgie abdomino-pelvienne (chirurgie abdominale ouverte par laparotomie).

- Posologie du traitement

La posologie est renseignée dans 151 observations (84%) soit en mg/kg soit en g/j. Les posologies étant très différentes entre le traitement curatif et l'antibioprophylaxie, l'analyse de la posologie a été faite séparément.

Posologies d'amoxicilline sodique administrées lors d'un traitement curatif (n=133) :

Elle est indiquée dans 115 observations (86%). Dans 74 observations, elle est précisée en mg/kg et dans 41 observations en g/j.

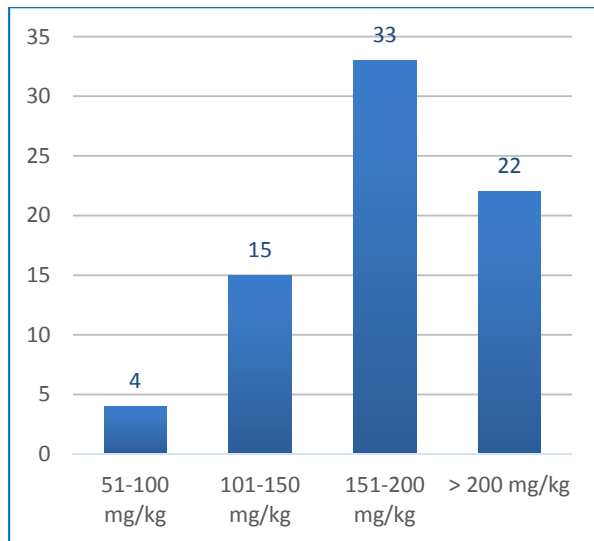


Figure 9 : Posologie en amoxicilline sodique administrée en curatif en mg/kg (n=74)

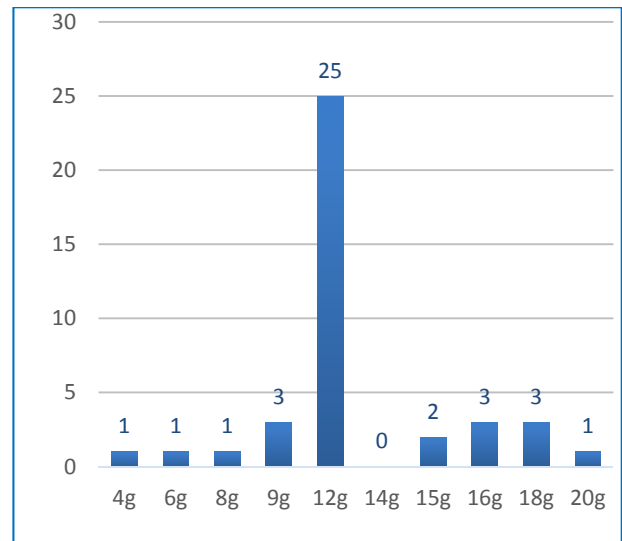


Figure 10 : Posologie en amoxicilline sodique administrée en curatif en g/j (n=41)

Trente-deux patients (28%) ont été traités avec une posologie maximale en amoxicilline (200 mg/kg ou 12g/j) et 38 patients (33%), ont été surdosés en amoxicilline. Ont été considérés en surdosage, les patients ayant été traités par une posologie > 200 mg/kg et/ou une posologie ≥ 14g/j et/ou les patients pour lesquels une concentration sérique en amoxicilline trop élevée était indiquée dans le commentaire. Au total, 70 patients (61%) ont été traités avec de fortes posologies en amoxicilline.

Posologies d'amoxicilline sodique utilisées lors d'une antibioprophylaxie (n=46) :

Les cas concernent principalement l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique (n= 44))

La posologie est renseignée dans 35 observations (76%). Dans 29 observations, la posologie administrée varie entre 2 g et 4 g, administrée en une ou deux injections.

Dans les autres observations, la posologie est plus forte :

- Dans 4 observations, le patient a reçu une posologie supérieure à 6g/24h en prenant en compte toutes les réinjections. Le RCP préconise en prophylaxie une posologie usuelle de 1 à 2g/200 mg à l'induction puis 1g/200 mg si l'intervention est supérieure à 1 h. Pour rappel, la posologie maximale est de 2g/200 mg toutes les 4 ou 8 heures.
- Dans 2 observations, le patient a reçu une perfusion de 3 g dans la même perfusion.

- Vitesse d'administration

Dans 4 observations se rapportant à un traitement en prophylaxie, l'administration a été réalisée en IVD flash de 30 secondes de 2 g dilués dans seulement 20 ml de NaCl 9%. Dans une autre, 4 g ont été administrés en bolus. Dans 12 autres cas, il a été suspecté (au cours d'un CREX) que la vitesse d'administration a été trop rapide.

Les RCP précisent que l'IVD doit être réalisée lentement en 3 à 4 minutes et qu'elle ne doit pas être préparée avec le dosage 2g/200mg mais uniquement avec le dosage 1g/200 mg. De plus, il est

précisé qu'il ne faut pas administrer plus d'1g/200 mg en IVD et plus de 2g/200mg en perfusion (RCP Panpharma).

- Dosage utilisé, soluté, volume de dilution durée d'administration

La disparité des informations disponibles sur le dosage de l'amoxicilline/acide clavulanique utilisé, le volume de dilution, le soluté de dilution, et la durée d'administration ne permet pas d'en faire une analyse.

1.5.4 Données sur les autres produits suspects néphrotoxiques

Parmi les 180 cas retenus, 73 patients (40%) sont traités concomitamment par un ou plusieurs autres traitements néphrotoxiques. 71 patients sont traités par amoxicilline sodique à visée curative et 2 patients en prophylaxie.

- Aminocides : 38 observations (21 %).
Les aminocides sont associés à un risque significatif d'IRA, le plus souvent non oligurique et qui est dose et durée dépendante. Les aminocides peuvent entraîner une nécrose tubulaire aigue par effet toxique direct.
- Aciclovir ou Valaciclovir : 15 observations (8%). Les antiviraux dont l'aciclovir peuvent entraîner une néphropathie obstructive et une nécrose tubulaire aigue.
- Quinolones : 6 observations (3%). Les quinolones peuvent entraîner une nécrose tubulaire aigue par effet toxique direct.
- Produits de contraste : 7 observations (4 %) : 2 observations avec Xenetix®, 1 observation avec Visipaque®, 1 observation avec Dotarem® 1 observation avec Iomeron®, 1 observation avec Omnipaque®, 1 observation avec du gadolinium.
- AINS : 2 observations. Les AINS peuvent entraîner une IRA par diminution du débit, ou une néphropathie interstitielle aigue ou chronique.
- ARA II, IEC (seule ou en association) : 16 observations (9%) dont 13 observations avec un traitement par IEC et 4 observations avec un traitement par ARA II.
- Autres médicaments néphrotoxiques : vancomycine dans 5 observations, rifampicine dans 1 observation. Ces deux traitements peuvent entraîner une néphrite interstitielle aigue.

1.5.5 Données sur les autres produits ayant pu favoriser la survenue de la cristallurie

Dans 25 observations (14%), un traitement par furosémide est administré de façon concomitante. Dans 24 observations l'amoxicilline a été administrée à visée curative et dans 1 observation en prophylaxie. Ce traitement favorise l'acidification des urines et donc la cristallurie à l'amoxicilline (21).

Dans les 46 observations de cristallurie survenues au cours d'une antibioprofylaxie, les patients bénéficiant d'une chirurgie abdominopelvienne ont, pour la plupart, reçu une préparation digestive (Xprep® par exemple) au préalable +/- une supplémentation protéique préopératoire (Oral impact par exemple). Ces deux traitements ont pu favoriser respectivement une déshydratation et une acidification des urines (22).

1.5.6 Description des observations de cristallurie avérée ou suspectée

La fonction rénale est précisée dans 163 observations. La cristallurie est associée à une IRA dans 156 observations (90%). La créatinémie maximale est précisée dans 123 observations. La créatinémie maximale moyenne est de 437 µmol/l [126 à 936]. La clairance de la créatinémie est précisée dans 52 observations (MDRD ou Cockcroft). La clairance de la créatinémie moyenne est de 13 ml/min [4-37].

L'hématurie macroscopique est présente dans 102 (56%) observations. La diurèse est précisée dans 116 observations. L'oligurie/anurie est indiquée dans 108 observations (93%) dont 69 observations (59%) associée à une hématurie. Une protéinurie est indiquée dans 32 observations (18%). Dans 22 observations (69%) elle est faible à modérée (< à 2 g/24).

Des cristaux sont retrouvés dans les urines dans 68 observations (38%) et ces cristaux correspondent à de l'amoxicilline tri hydratée dans 38 observations (21%).

Le pH urinaire n'est précisé que dans 13 observations. Dans ces observations, il est acide et varie entre 5 et 6.75. Dans 57 autres observations (32%), les caractéristiques du patient ou de celles de son traitement associé sont en faveur d'un pH urinaire acide. En effet, 25 patients (19%) sont diabétiques et/ou 36 patients (20%) ont un IMC élevé supérieur à 30 et/ou 19 patients (10 %) sont traités avec un traitement acidifiant les urines (furosémide). Chez les patients traités en curatif (n=133), la répartition est la suivante : 45 observations (34 %) pour lesquels un pH urinaire acide est suspecté : 25 patients diabétiques (19%) et/ou 25 patients (19%) ayant un IMC élevé supérieur à 30 et/ou 18 patients (13 %) traités par furosémide.

Dans 9 observations (5%), un dosage sérique de l'amoxicilline a été réalisé (dosage par HPLC). Sa valeur est précisée dans 8 observations : les concentrations sériques se situent entre 58 mg/l et 60 mg/l dans 3 observations, et entre 133 et 314 mg/l dans 4 observations. Selon la CMI (c'est à dire selon la sensibilité de la bactérie à l'amoxicilline) et le nombre de CMI souhaitée (en fonction de la sévérité de l'infection), les concentrations sériques situées entre 58 et 60 mg/l correspondent soit à une très forte concentration soit à un surdosage. Les concentrations sériques supérieures à 110 mg/l correspondent dans tous les cas à un surdosage.

Une ponction biopsie rénale a été réalisée dans 12 observations (7%) et une nécrose tubulaire aigüe est retrouvée dans 8 observations.

Autres symptômes associés : 5 observations avec des troubles neurologiques (encéphalopathie, confusion, coma) et 8 observations avec des OMI, un OAP ou une insuffisance cardiaque probablement en rapport avec des troubles hydro électrolytiques secondaires à l'IRA.

- Délai de survenue de la cristallurie

Les délais de survenue étant très différents entre le traitement curatif et prophylactique, l'analyse a été effectuée séparément.

Au cours d'un traitement curatif (n=133)

Le délai de survenue est précisé dans 125 (94%) observations. La figure 15 détaille ces délais. Une observation n'apparaît pas sur le graphique car le délai de survenue est de 56 j après le début du traitement et de 2 semaines après la réalisation d'un examen avec injection de produit de contraste iodé.

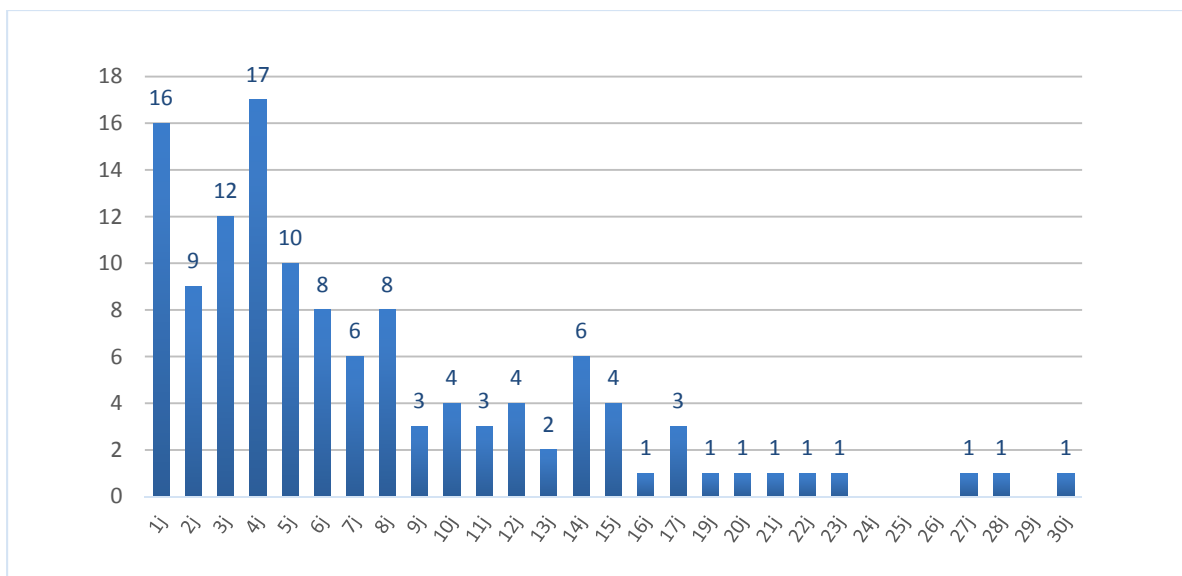


Figure 11 : Délai de survenue d'une cristallurie avérée ou suspectée après l'administration d'un traitement par amoxicilline sodique à visée curative

Au cours d'un traitement curatif, le délai moyen de survenue est de 7 jours. La médiane se situe entre le 3^{ème} et 4^{ème} jour.

Après un traitement prophylactique (n=46)

Le délai de survenue est plus court puisque dans 94% (n=44) des observations, la cristallurie apparaît au décours immédiat de l'intervention chirurgicale (1 à 6 h) ou dans les 24 heures. Dans 2 observations, le délai est de 2 jours.

- Evolution de la cristallurie

L'évolution est généralement favorable et sans séquelle. Le délai de récupération est renseigné dans 112 observations (62%). En moyenne, l'évolution a été favorable en 10 jours [1j - 78j].

Le résultat d'une échographie rénale est précisé dans 81 observations (45%). L'échographie ne met pas en évidence d'obstacle le plus souvent (81%). Mais dans certaines observations, elle montre une dilatation des voies urinaires (8%) ou une hydronéphrose (2%).

Parmi les 180 cas retenus, 39 patients (22%) ont nécessité une dialyse, 31 (23%) au cours d'un traitement curatif et 8 (17%) après une prophylaxie. Pour certains patients, plusieurs séances de dialyse ont été nécessaires. Les caractéristiques des patients dialysés ne diffèrent pas des autres patients : âge moyen 62 ans, IMC > 30 dans 13% des cas, dosage > 200 mg/kg/j ou > 14g/j dans 36% des cas, hypertension artérielle dans 38% des cas et diabète dans 15% des cas.

Dans quatre observations, l'évolution a été défavorable avec le décès du patient, mais celui-ci n'est pas directement imputable à la survenue d'une insuffisance rénale sur suspicion de cristallurie.

- 1 décès plutôt consécutif d'une endocardite compliqué d'un AVC.
- 1 décès plutôt consécutif à un AVC ischémique avec remaniement hémorragique.
- 1 décès sur sepsis non contrôlé et insuffisance rénale.
- 1 décès sur arrêt cardio-respiratoire au cours de la dialyse chez un patient ayant bénéficié d'une craniotomie pour hématome intra-parenchymateux. Une nécrose tubulaire sur aminoside + iode est suspectée mais le dosage de l'amoxicilline objective un surdosage (69.3 mg/l pour une maximale de référence à 1 mg/l).

Le tableau 1 ci-après synthétise les caractéristiques des cas de cristallurie avérée ou suspectée et permet de comparer les cas survenus au cours d'un traitement curatif de ceux survenus en prophylaxie.

Tableau 1 : Description des cas de cristallurie avérée ou suspectée.

	Ensemble des cas N = 180	Cas en curatif N = 133 (amox. seule n = 125 amox/clav n = 5, deux ttt n = 3)	Cas en prophylaxie N = 46 (amox./a. clav n = 44 amox. seule n = 1, deux ttt n = 1)
Caractéristiques des patients			
Age moyen/médian n = 178 (99%)	62 ans [3 mois-97 ans] +/- 21 ans	67 ans*	48 ans
IMC moyen (kg/m2)	(n = 97 (54%) : 26	n = 52 (38%) : 26	n = 45 (98%) : 26
IMC > 30	22 (23%)	9 (17%)	13 (29%)
ATCD renseigné	130 (72%)	100 (75%)	30 (65%)
HTA	60 (46%)	52 (52%)*	8 (27%)
Diabète	25 (19%)	25 (25%)*	0
Dyslipidémie (hyper)	17 (13%)	14 (14%)	3 (10%)
Insuffisance rénale (modérée)	16 (12%)	15 (15%)*	1 (3%)
Caractéristiques du ttt			
Indications	133 (74%) en curatif, 46 (25%) en prophylaxie, 1 NP	Endocardites (38%), Méningites (32%), Septicémies (16%), Infections osseuses (14%), NP (2%)	chir. abdo (87%), chir ORL (4%), chir neuro (4%), CIP** (2%), NP (2%)
Posologies	n = 152 (84%)	n=115 (85%) 70 (61%) avec une forte posologie, dont 38 (33%) en surdosage	n = 35 (76%) 29 (83%) à 2g ou 4g et 6 (13%) avec poso > reco RCP
Vitesse d'administration	-	-	Non conforme : 6 (14%) et Suspecté non conforme : 11 (24%)
Ttt néphrotoxiques concomitants	73 (40%) : aminosides, aciclovir, quinolones, PDC, AINS, IEC/ARA II	71 (53%)*	2 (4%)
Ttt par furosémide (pHu acide)	25 (14%)	24 (18%)	1 (2%)
Préparation colique (+/- supplémentation protéique)	Majorité des cas en prophylaxie	-	87%
Description de la cristallurie			
Fonction rénale renseignée	163 (90%)	117 (88%)	45 (98%)
IRA	156 (96%)	113 (96%)	42 (93%)
Créat. max. (µmol/l)	n = 128 : 437 [126-936]	n = 91 : 437 [126-928]	n = 37 : 436 [126-936]
Clcr (Cockroft ou MDRD) (ml/mn)	n = 52 : 13 [4-37]	n = 36 : 12 [4 -34]	n = 16 : 16 [5-37]
Diurèse renseignée :	116 (64%)	80 (60%)	38 (82%)
Oligo/anurie	108 (93%)	74 (92%)	34 (90%)
Conservée	7 (6%)	3 (4%)	4 (10%)
Hématurie macroscopique	102 (56%)	73 (55%)	29 (63%)
Protéinurie	32 (18%)	24 (18%)	8 (17%)
Faible à modérée (<2g/24h)	22 (69%)	16 (66%)	6 (75%)
Cristaux/cristaux d'amox	68/38 (38%/21%)	57/35 (43%/26%)	11/3 (24%/6%)
Délai de survenue renseigné	169 (94%)	125 (94%)	44 (94%)
Délai moyen/médiane	-	7 ^{ième} /3 ^{ième} - 4 ^{ième} j	1 à 6h. max 2j
PHu renseigné/pHu acide	13/13 (7%)	11/11 (8%)	2/2 (4%)
Biopsie rénale	12 (7%)	6 (4%)	6 (13%)
Délai de récupération renseigné	112 (62%)	79 (59%)	33 (72%)
Délai moyen de récupération (j)	10 [1-78]	12 [1-78]	7 [1-38]
Dialyse	39 (22%)	31 (23%)	8 (17%)
Décès (non directement imputable)	4 (2%)	4 (2%)	0

Test de Mann-Whitney pour l'âge et test de Fisher pour les pourcentages. * différence significative p <0.05. ** Chimiothérapie intrapéritonéale.

Le tableau 2 ci-après synthétise les caractéristiques des cas de cristallurie avérée ou suspectée survenus au cours d'un traitement curatif en comparant ceux survenus avant 2010 de ceux survenus après 2010.

Tableau 2 : Description des cas de cristallurie avérée ou suspectée survenus au cours d'un traitement curatif. Comparaison avant et après 2010.

	Cas en curatif N = 133 (amox. seule n = 125 amox/clav n = 5, deux ttt n = 3)	Cas avant 2010 N = 30 (amox. seule n = 29, amox/clav n = 1)	Cas entre 2010-2016 N = 103 (amox. seule n = 96, amox/clav n = 4, deux ttt n = 3)
Caractéristiques des patients			
Age moyen/médian n = 178 (99%)	67 ans	50 ans	73 ans*
IMC moyen (kg/m2)	n = 52 (38%) : 26	n = 8 (27%) : 23	n = 44 (43%) : 27
IMC > 30	9 (17%)	0	9 (20%)
ATCD renseigné	100 (75%)	13 (45%)	87 (85%)
HTA	52 (52%)	8 (27%)	44 (43%)*
Diabète	25 (25%)	1 (3%)	24 (23%)*
Dyslipidémie (hyper)	14 (14%)	1 (3%)	13 (13%)*
Insuffisance rénale (modérée)	15 (15%)	0	15 (15%)*
Caractéristiques du ttt			
Indications	Endocardites (38%), Méningites (32%), Septicémies (16%), Infections osseuses (14%), NP (2%)	Méningites (53%), Septicémies (27%), NP (10%), Endocardites (6%), Infection osseuses (3%)	Endocardites (44%), Septicémies (23%), Méningites (16%), Infections osseuses (16%), NP (1%)
Posologies	n=115 (85%) 70 (61%) avec une forte posologie, dont 38 (33%) en surdosage	n = 26 (87%) 17 (57%) avec une forte posologie, dont 11 (36%) en surdosage	n = 89 (86%) 53 (51%) avec une forte posologie, dont 27 (26%) en surdosage
Ttt néphrotoxiques concomitants	71 (53%)	14 (42%)	57 (55%)
Ttt par furosémide (pHu acide)	24 (18%)	2 (6%)	22 (21%)
Description de la cristallurie			
Fonction rénale renseignée	117 (88%)	10 (33%)	107 (98%)
IRA	113 (96%)	20/30 (67%)	93 (87%)
Créat. max. (μmol/l)	n = 91 : 437 [126-928]	n = 10 : 524 [242-928]	n = 81 : 427 [126-823]
Clcr (Cockroft ou MDRD) (ml/min)	n = 36 : 12 [4-34]	n = 0	n = 36 : 12 [4-34]
Diurèse renseignée :	80 (60%)	20 (67%)	60 (58%)
Oligo/anurie	74 (92%)	17 (85%)	57 (95%)
Conservée	3 (4%)	3 (15%)	0
Hématurie macroscopique	73 (55%)	12 (40%)	61 (59%)
Protéinurie	24 (18%)	2 (7%)	22 (21%)
Faible à modérée (<2g/24h)	16 (66%)	2 (100%)	10 (45%)
Cristaux/cristaux d'amox	57/35 (43%/26%)	18/11 (60%/37%)	39/24 (38%/23%)
Délai de survenue renseigné	125 (94%)	27 (90%)	98 (95%)
Délai moyen/médiane	7j /3 ^{ième} - 4 ^{ième} j	5j /3 ^{ième} j	8j /6 ^{ième} j
PHu renseigné/pHu acide	11/11 (8%)	4/4 (8%)	7/7 (4%)
Biopsie rénale	6 (4%)	0	6 (13%)
Délai de récupération renseigné	79 (59%)	29 (97%)	50 (48%)
Délai moyen de récupération (j)	12 [1-78]	10 [1-30]	12 [1-78]
Dialyse	31 (23%)	9 (30%)	22 (21%)
Décès (non directement imputable)	4 (2%)	1 (3%)	3(3%)

Test de Mann-Whitney utilisé pour l'âge et test de Fisher pour les pourcentages. * différence significative p <0.05.

2. Données de la littérature

Les trois tableaux qui suivent synthétisent les différentes publications sur les cristalluries à l'amoxicilline sodique administrée par voie intraveineuse mais également à l'amoxicilline tri hydratée administrée par voie orale. Les publications en cas de surdosage à l'amoxicilline ayant entraîné une cristallurie ont aussi été prises en compte. Dans certaines publications, l'analyse des cristaux confirme qu'il s'agit de cristaux d'amoxicilline tri hydraté (9,10,23,24).

2.1 Données avec l'amoxicilline sodique et tri hydratée (7,9,11,23–31)

References (number of cases)	Age (years)	Gender	Weight (kgs)	Renal function	Renal consequences of crystalluria	Daily amoxicillin dosage (g per 24 hours)	Amoxicillin dosage per infusion (g)	Administration route	Other associated drugs	Time between onset of amoxicillin therapy and first clinical signs (days)	Time between onset of amoxicillin therapy and acute renal insufficiency	Creatininemia when symptoms occurred (μmol/L)	Clinical signs of crystalluria	urine pH	Corrective treatment
Zeller V et al 2016, France (Puyraimond-Zemmour D et al).	70 [47-86]	W (n=7) M (n=3)	70 [57-90]	initial creatinine level : 58 [45-116 μmol/l]	Yes (acute renal insufficiency)	12 [9-15] (for at least 48 hours)	3 [2-4]	IV	NSAI (n=1), gentamicin for 2-4 days (n=4), administered the day before (n=1)	15 [1-27]	16 [4-31]	411 [153-728]	gross hematuria (n=10), burning during urination (n=3), oliguria (n=7), abdominal or lumbar pain (n=2)	NR	hydration, urine alkalization. JJ uretral stent interested to treat renal pelvis dilatation in 2 patients.
Hentzien M et al 2015, France	62	W	NA	GFR: 82 ml/min	Yes (acute renal failure)	200mg/kg (high IV doses)	NA	IV	gentamicin (240mg once daily IV)	4	NR	NR	cloudy urine, with a thin granular appearance	5.5	NR
Rafat C et al 2014, France	66	M	NR	NR	Yes (hematuria)	18	3g (6 times)	NR	methylprednisolone	NR	NR	NR	hematuria, oliguria, proteinuria	6.8	13 sessions of renal replacement therapy
Boffa JJ et al 2000	48	W	NR	NR	Yes (acute renal failure)	16g (320mg/kg)	NR	NR	NR	4	NR	NR	Macroscopic hematuria and proteinuria of low abundance	6.3	one single hemodialysis and further hydration
Schellie S.F.1998	4	M	NR	NR	Yes (acute oliguric renal failure)	240mg/kg (overdose)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	hematuria, oliguria	NR	NR
Sjovall J et al 1985	26	NR	74.2	100, 98, 96 μmol/l	No	2.3	2.3	IV	NR	Crystalluria immediately detected.	NA	NR	Slow diuresis	5	NR

References (number of cases)	Age (years)	Gender	Weight (kg)	Renal function	Renal consequences of crystalluria	Daily amoxicillin dosage (g per 24 hours)	Amoxicillin dosage per infusion (g)	Administration route	Other associated drugs	Time between onset of amoxicillin therapy and first clinical signs (days)	Time between onset of amoxicillin therapy and acute renal insufficiency	Creatininemia when symptoms occurred (μmol/L)	Clinical signs of crystalluria	urine pH	Corrective treatment
Moesh C et al (1985)	23	W	58	NR	NR	4g and 69 mg/kg	NR	IVD	NR	2	NR	NR	NR	NR	NR
Moesh C et al (1985)	10	M	31	NR	NR	8.5 and 187 mg/kg	NR	IVD	NR	2j	NR	NR	NR	5.7	NR
Moesh C et al (1985)	40	W	53	NR	NR	1.5g	NR	Oral	NR	2j	NR	NR	NR	5.9	NR
Eckart et al (1995)	4 months	M	NR	NL	NR	150-200 mg/kg	NR	IVD	NR	1-2j	NR	NL	NR	NR	NR
Eckart et al (1995)	8 months	M	NR	NL	NR	150-200 mg/kg	NR	IVD	gentamycine	1-2j	NR	NL	NR	NR	NR
Eckart et al (1995)	9 months	M	NR	NL	NR	150-200 mg/kg	NR	IVD	NR	1-2j	NR	NL	NR	NR	NR
Eckart et al (1995)	14 months	M	NR	NL	NR	150-200 mg/kg	NR	IVD	NR	1-2j	NR	NL	NR	NR	NR
Boursas et al (1997)	76	W	NR	NL	Yes (acute renal failure, hematuria, anuria)	250 mg/kg/100 mg/Kg	NR	IV	angiotensin-converting enzyme inhibitor	14j	NR	2.8	macroscopic hematuria anuria	5	NR
Geller et al (1986)	3	M	12	NL	Yes (acute renal failure, hematuria, anuria)	7g (overdose)	NR	oral	NR	4h	1j	3.6	macroscopic hematuria anuria	6	Intravenous fluid
Bright et al (1989)	3	M	NR	NL	Yes (hematuria)	5-11g (overdose)	NR	oral	NR	NR	NR	0.7	hematuria penile pain	NR	hydratation
Jones et al (1993)	7	M	NR	NR	Yes (acute renal failure, hematuria, oliguria)	6g (overdose)	NR	oral	NR	3h	NR	2.6	macroscopic hematuria, oliguria vomitis	5	NR
Jones et al (1993)	2.5	M	11	NR	Yes (Acute renal failure, oliguria)	7.5-12.5g (overdose)	NR	oral	NR	12h	NR	2.1	oliguria abdominal pain, lethargy, vomitis	6	Intravenous fluid
Belko et al (1995)	5	M	NR	32	Yes acute renal failure, hematuria, dysuria)	3.75g (overdose)	NR	oral	NR	5h	NR	4.2	macroscopic hematuria, dysuria	6	NR

2.2 Données avec l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique (10,32–34)

References (number of cases)	Age (years)	Gender	Weight (kgs)	Renal function	Renal consequences of crystalluria	Daily amoxicillin dosage (g per 24 hours)	Amoxicillin dosage per infusion (g)	Administration route	Other associated drugs	Time between onset of amoxicillin therapy and first clinical signs (days)	Time between onset of amoxicillin therapy and acute renal insufficiency	Creatininemia when symptoms occurred (μmol/L)	Clinical signs of crystalluria	urine pH	Corrective treatment
Fogazzi G et al 2003, Italy	64	W	NR [69.5*]	Normal renal function	No	3g (=43mg/kg)	1g (three times)	Oral	NR	2	No acute renal insufficiency	NR	NR	5.5	NR
Labriola L et al 2003, Belgium	45	W	NR	NR	Yes (anuric acute renal failure)	6 (12 days)	2g (three times)	IV	- aspirin	12	12	6.7mg/dl	anuria, bilateral lumbar pain	NR	NR
Van Noord C 2012, Netherlands	68	M	NR	GFR> 90ml/min	Yes (hematuria)	4/0.8	1/0.2 (four times)	IV	- levodopa/carbidopa (8 x 100/25mg daily) -tamsulosin (0.4mg daily)	NR	NA	NR	macroscopic hematuria	6	NR
Fritz G et al 2003, Germany	50	W	NR	creatinine: 0.7mg/dl and urea: 28mg/dl	Yes (acute renal failure)	NR	4.4	IV	- carbamazepine 600mg bd - propofol	NR	NR	serum creatinine: 4.8mg/dl (second POD) with urea : 111mg/dl	NR	NR	NR
Fritz G et al 2003, Germany	25	W	NR	creatinine: 0.8mg/dl and urea: 30mg/dl	Yes (acute renal failure)	NR	4.4	NR	- carbamazepine 800mg bd (serum level: 10.4mg/l) - propofol	NR	NR	serum creatinine: 4.7mg/dl (fourth POD) and urea: 97mg/dl	NR	NR	NR
Fritz G et al 2003, Germany	18	W	NR	creatinine: 0.9mg/dl and urea: 21mg/dl	Yes (acute renal failure)	NR	4.4	IV	- carbamazepine 600mg bd (serum level: 12.5mg/dl) - propofol	NR	NR	serum creatinine: 5.0 and urea: 84mg / dl (second POD)	hematuria	NR	NR

A partir de ces données bibliographiques, on constate que :

- La posologie d'amoxicilline est souvent élevée voir en surdosage puisque cinq publications portent sur la survenue d'une cristallurie au cours du surdosage ;
- Le pH urinaire, lorsqu'il est précisé est acide, le plus souvent entre 5 et 6.

VII/ Discussion des résultats

Afin d'écarter les cas d'insuffisance rénale secondaire à une néphropathie interstitielle à l'amoxicilline, il a été nécessaire d'appliquer des critères de sélection des cas restrictifs. Aussi, en l'absence de cristaux identifiés dans les urines, les cas retenus ont été restreints à ceux associant à l'IRA soit une oligurie/anurie soit une hématurie macroscopique soit à une biopsie rénale en faveur. Cependant, les données de la littérature confirment qu'une cristallurie à l'amoxicilline peut apparaître dans les urines, sans entraîner d'insuffisance rénale (33), ni d'oligo-anurie (23) ou d'hématurie (24,34). Le nombre de cristallurie à l'amoxicilline notifié en France est donc probablement supérieur à 180 cas. De plus, la recherche de cristaux d'amoxicilline dans les urines des patients traités par amoxicilline et présentant une IRA n'étant pas réalisée en routine, le diagnostic de cristallurie n'est souvent pas réalisé. Aussi, le taux de notification de cet effet indésirable calculé à partir des cas notifiés en France, est probablement sous-estimé. Néanmoins, on constate que le taux moyen de notification augmente de façon significative entre avant et après 2010 de 8,7 [3,8-13,6] cas à 124 [104-144] cas pour 100 000 patients-année traités. Il convient de souligner que la très grande majorité des cas retenus pour l'analyse sont issus de la BNPV.

L'IRA +/- hématurique +/- oligo-anurique consécutive à cette cristallurie peut être sévère avec une créatinémie pouvant atteindre 936 $\mu\text{mol/l}$ et une clairance pouvant chuter à 4 ml/mn. Le délai de survenue diffère selon que le traitement ait été administré en curatif ou en prophylaxie. Il est en moyenne de 7 jours au cours d'un traitement curatif et d'une à quelques heures en prophylaxie. Chez 22% des patients, elle a nécessité une voire plusieurs séances de dialyse. Elle est en lien avec la survenue d'une nécrose tubulaire aigue comme le montre les biopsies rénales réalisées. On ne peut cependant exclure l'association d'une insuffisance rénale obstructive, puisque l'échographie a objectivé une dilatation pyélocalicielles ou une hydronéphrose dans quelques cas. Le dosage sérique de l'amoxicilline indiqué dans 5% des cas montre soit de très fortes concentrations sériques mais possiblement dans la fourchette thérapeutique (selon la CMI souhaitée) soit un surdosage. L'évolution est favorable à l'arrêt de l'antibiotique ou à la diminution de sa posologie, associé à une hydratation du patient +/- une alcalinisation de ses urines.

Il convient de distinguer deux situations : la survenue d'une cristallurie lors de l'administration d'amoxicilline sodique en curatif (le plus souvent par amoxicilline sodique seule : 127 cas/133 cas) et sa survenue lors de son administration en prophylaxie chirurgicale (le plus souvent par l'association amoxicilline- acide clavulanique : 44 cas/46 cas).

Concernant les cas se rapportant à l'utilisation d'amoxicilline en curatif, on constate, à partir de 2010, une augmentation du nombre de cas notifiés pour 100 000 patients-années traités. Le taux moyen de notification à l'amoxicilline sodique seule augmente de façon significative entre avant et après 2010 de 15.1 [6,2-24] cas à 150 [120-180] cas pour 100 000 patients-année traités. Les cas ont été notifiés à 24 CRPV et les deux titulaires de l'AMM sont concernés.

L'analyse des cas permet de proposer les facteurs favorisant suivant :

- 1) Une forte posologie d'amoxicilline administrée. Elle retrouvée chez 61 % des patients. Parmi ces patients, 33% sont en surdosage et 28 % sont traités avec la posologie maximale recommandée (200 mg/kg/j ou 12g/j). Les dernières recommandations européennes sur le traitement de l'endocardite préconisent les posologies suivantes d'amoxicilline : de 100 à 200 mg/kg/j si la CMI est à 0.125 mg/l et de 200 mg/kg/j si la CMI est entre 0.250 et 2 mg/l (cf. annexe 5)(35). Dans la méningite bactérienne avec des arguments en faveur d'une listériose, la posologie recommandée est de 200 mg/kg/j.

- 2) Un pH urinaire acide, qu'il ait été mesuré ou suggéré (patients diabétiques et/ou ayant un IMC > 30, et/ou traité par furosémide concomitamment). Il est retrouvé chez 30% des patients. Le pH urinaire acide favorise l'excrétion urinaire de l'amoxicilline sodique peu soluble, sa sursaturation dans les urines et donc la survenue d'une cristallurie à l'amoxicilline.
- 3) Une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques : 40% des patients ont reçu concomitamment un ou plusieurs médicaments néphrotoxiques (produits de contraste iodé, aciclovir, quinolone, IEC, ARA II et /ou aminosides)

Une forte posologie d'amoxicilline ainsi qu'un pH urinaire acide sont des facteurs favorisant de cristallurie à l'amoxicilline rapportés dans les données de la littérature (6,10,10,34).

Dans 10 observations (6%), aucun facteur favorisant n'a été retrouvé.

Lorsque que l'on compare les cas de cristallurie avant 2010 et après 2010, la principale différence significative est l'âge des patients (73 ans versus 50 ans), associé aux antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, de dyslipidémie et d'insuffisance rénale modérée qui sont significativement plus fréquemment notifiés après 2010. On remarque également qu'après 2010, l'indication de traitement de l'amoxicilline sodique des cas de cristallurie est l'endocardite (46% versus 6%), indication pour laquelle de fortes posologies sont prescrites. Ainsi, la population traitée par amoxicilline sodique à de fortes posologies est une population plus âgée après 2010 et présentant plus de comorbidités.

Concernant les cas se rapportant à l'association amoxicilline/acide clavulanique administrée en prophylaxie, on constate que 97% des cas sont notifiés entre 2010 et 2016. Le taux moyen de notification augmente de façon significative entre avant et après 2010 de 1,5 [0-4,5] cas à 85,4 [60,7-110] cas pour 100 000 patients-année traités. 93% des cas ont été notifiés par seulement 3 CRPV, pouvant laisser suggérer un lien avec les pratiques de terrain. Pour l'un des CRPV, on retrouve dans ses cas notifiés, une administration incorrecte en flash de 20 secondes. Pour un second CRPV, les cas surviennent après la modification du protocole d'antibioprophylaxie en chirurgie bariatrique et gynécologique. Les posologies administrées sont souvent supérieures aux recommandations du RCP, mais conformes à celles de la SFAR qui propose de doubler la posologie de bêtalactamine chez les patients obèses. Enfin, pour le troisième CRPV, une administration non conforme a été suggérée au cours d'un CREX réalisé suite à la survenue de leur série de cas de cristallurie. Néanmoins dans deux centres, des cas ont persisté malgré la modification des pratiques et l'administration en poche de 100 ml afin d'éviter toute IVD.

Les cas notifiés par les deux établissements concernent successivement le laboratoire GSK puis après changement de marché, le laboratoire Sandoz. Les cas du laboratoire Mylan ont été notifiés par un troisième établissement.

A la différence des cas se rapportant au traitement par amoxicilline en curatif, la posologie d'amoxicilline administrée est bien plus faible, entre 2 et 4 g le plus souvent, administrée en une ou deux perfusions. Une forte posologie n'est donc pas obligatoirement nécessaire pour entraîner la survenue d'une cristallurie. A de faibles posologies journalières, une sursaturation de l'amoxicilline peut survenir dans les urines dans certaines circonstances. Par exemple :

- 1) Un non-respect du schéma posologique et de la durée d'administration :
 - a. Une vitesse d'administration trop rapide en flash. Dans 4 cas l'amoxicilline sodique/acide clavulanique a été administrée en IVD flash favorisant la sursaturation et donc la survenue d'une cristallurie. Dans 1 autre cas, un bolus de 4 g a été le facteur favorisant, Dans 11 autres cas, une administration trop rapide a été suspectée.

- b. Une posologie supérieure à 6 g incluant les réinjections, dans les cas de chirurgie bariatrique ; le doublement des doses est conforme aux recommandations de la SFAR
 - c. Une posologie par perfusion de 3 g, supérieure à celle préconisée (2 g/perfusion).
- 2) Un pH urinaire acide mesuré ou suggéré (IMC > 30 ou prise concomitante de furosémide). Il est retrouvé dans 30% des cas.
 - 3) Une faible diurèse ou une déshydratation possiblement favorisée par le jeûne préopératoire. *Fritz et al 2003*, suggère que le jeûne préopératoire et la déshydratation altèrent le pH urinaire et peuvent donc favoriser la cristallisation (34). Dans ce rapport, 80% des cas analysés sont survenus au cours d'une chirurgie abdomino-pelvienne par laparotomie avec le plus souvent une préparation digestive +/- supplémentation protéique préopératoire qui a pu favoriser la déshydratation et l'acidification des urines (22).
 - 4) Une autre hypothèse peut être avancée ; celle de l'implication de la température de la cavité abdominopelvienne au cours d'une chirurgie par laparotomie. En effet, la stabilité de l'association amoxicilline/acide clavulanique est température dépendante. Dans le RCP Panpharma 2g/200mg il est noté « chez les malades ayant une sonde urétrale, il est recommandé d'en vérifier régulièrement le fonctionnement car à température ambiante, l'amoxicilline, si elle atteint de fortes concentrations urinaires, risque de précipiter dans la sonde ». Or, on peut penser que lors d'une laparotomie, la température de la cavité abdominale baisse.
 - 5) Enfin, les informations relatives au mode de préparation et d'administration confuses et qui diffèrent entre RCP ont pu contribuer à une préparation et/ou à une administration non conforme d'amoxicilline.

Quelle que soit l'indication de l'amoxicilline sodique, une insuffisance rénale préexistante ne semble pas être un facteur favorisant la survenue d'une cristallurie. Elle pourrait être même un facteur protecteur, l'élimination de l'amoxicilline sodique étant ralentie.

Une dernière hypothèse peut être proposée, celle d'une meilleure remontée des notifications, ainsi qu'une meilleure sensibilisation des cliniciens sur cet effet indésirable.

Enfin, l'augmentation de ces cas notifiés ne semble pas être liée à un défaut qualité de la substance active. En effet, tous les titulaires d'une AMM des spécialités à base d'amoxicilline sodique sont concernés par cette augmentation de cas de cristallurie. De plus, la substance active est produite par 3 fabricants différents, deux localisés en Europe qui produisent 96% du marché et un localisé en Chine qui fabrique 4% du marché. Néanmoins, les problèmes de qualité rencontrés (test annuel de simulation du procédé aseptique non conforme) par le fabricant chinois interpellent. Il serait intéressant de savoir si le Royaume Uni qui avait aussi autorisé l'utilisation de cette même substance fabriquée en Chine rapporte également une augmentation du nombre de cristallurie à l'amoxicilline.

Le nombre de cas de cristallurie notifié avant 2010 est trop faible (n=2) pour permettre une comparaison des caractéristiques des patients entre les cas notifiés avant et après 2010.

VIII/ Conclusions et propositions du CRPV

1. Conclusions

Depuis 2010, en France, le nombre de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique notifiés pour 100 000 patients-année traités est en nette augmentation, que l'amoxicilline ait été administrée seule ou en association à l'acide clavulanique et en curatif ou en prophylaxie. Plusieurs facteurs favorisants, associés ou non, ont pu être mis en évidence : fortes posologies, préparation et/ou administration non conformes, pH urinaire acide, faible diurèse liée à une déshydratation.

2. Propositions

2.1 Harmonisation des RCP

Afin d'améliorer la lisibilité des RCP et de limiter les erreurs de préparation et d'administration, il est proposé d'harmoniser dans les différents RCP de l'amoxicilline sodique et de l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique les informations suivantes :

- Le solvant et son volume de reconstitution avec la poudre d'amoxicilline anhydre
- Le soluté et le volume de dilution pour la perfusion après reconstitution
- La quantité maximale d'amoxicilline par IVD et par perfusion
- La durée entre la reconstitution et la fin de l'administration
- La durée d'administration de l'IVD et de la perfusion
- La stabilité physicochimique du mélange, notamment en fonction de la température (25°C/8°C)

Il convient d'harmoniser également les indications des différents RCP des spécialités à base d'amoxicilline sodique et de modifier la fréquence de survenue de la cristallurie dans la rubrique des effets indésirables de « rare » à « peu fréquent ».

2.2 Envoi d'un communiqué

Afin de sensibiliser les professionnels de santé à ce risque de cristallurie avec les spécialités à base d'amoxicilline sodique, antibiotiques très largement utilisés, il est proposé de communiquer auprès des prescripteurs. Ce communiqué permettrait d'effectuer un rappel sur les modes de préparation +/- administration et de formuler des préconisations.

2.2.1 Informations sur le traitement curatif

Un rappel sur la posologie maximale journalière recommandée (200 mg/kg/j sans dépasser 12g/j), sur la posologie maximale par perfusion (2g/perfusion) sur la vitesse de la perfusion (20 à 30 mn) et sur le délai entre la reconstitution et la fin d'administration de la perfusion (1 à 6h selon le soluté de dilution choisi).

2.2.2 Informations sur le traitement prophylactique

Un rappel sur la posologie maximale par perfusion recommandée (2g/200mg par perfusion), sur la vitesse de la perfusion (30 à 40 mn) et le choix du soluté de dilution (pas de glucosé contrairement à l'amoxicilline sodique seule) après reconstitution et son volume (100ml) sur le délai entre la reconstitution et la fin d'administration de la perfusion (15 mn pour l'IVD et 60 mn pour la perfusion), le délai pour les réinjections (4h ou 8h).

Des préconisations au cours d'un traitement curatif ou avant l'intervention chirurgicale:

- a. Une bonne hydratation du patient pour maintenir une bonne diurèse
- b. Une alcalinisation des urines (pH neutre ou alcalin)
- c. Une surveillance de la fonction rénale et de la diurèse

2.3 Demande d'avis auprès des sociétés savantes d'infectiologie

Il serait intéressant d'interroger les sociétés savantes d'infectiologie afin de savoir s'il est possible de privilégier la cefoxitine à l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique pour les chirurgies abdominopelviennes par laparotomie, notamment celles nécessitant une préparation colique, sans prendre le risque de faire émerger en trop grand nombre des résistances bactériennes. De plus, il serait intéressant d'obtenir leur avis sur la réalisation d'un dosage résiduel de l'amoxicilline sodique au cours d'un traitement curatif afin d'adapter la posologie ; l'objectif à atteindre étant une concentration résiduelle de l'ordre de 4 à 10 fois la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) du germe incriminé.

Annexes

Annexe 1 : Amoxicilline sodique : schémas posologiques, modes d'administration et préparation

Clamoxyl® IV

Posologie par voie intraveineuse :

- Adultes : 2 g à 12 g/jour.
- Enfants et nourrissons (1 mois à 15 ans) : 100 mg/kg/jour à 200 mg/kg/jour

Cas particuliers :

Maladie de Lyme

- Adultes :
 - Érythème chronique migrant (ECM) strictement isolé : 4 g/jour,
 - En cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de *Borrelia burgdorferi* (Bb), les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 6 g/jour.
- Enfants :
 - EMC strictement isolé : 50 mg/kg/jour,
 - En cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de Bb, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 100 mg/kg/jour.

La durée du traitement sera de 15 à 21 jours.

Prophylaxie de l'endocardite bactérienne

- Adultes : 2 g IV (perfusion de 30 min) dans l'heure qui précède le geste à risque suivi d'une administration de 1 g 6 heures plus tard.
- Enfants : 50 mg/kg IV (perfusion de 30 min) dans l'heure qui précède le geste à risque suivi d'une administration per os de 25 mg/kg 6 heures plus tard.

Chez le sujet insuffisant rénal :

DFG (ml/min)	Schéma posologique
Entre 30 et 60	2 à 4 g/jour - Poso max. : 4 g/jour en 2 adm.
Entre 10 et 30	1 g puis 500 mg toutes les 12 h.
Inférieure à 10	1 g puis 500 mg toutes les 24 h.

Dans les infections sévères, cette posologie peut être insuffisante. Il est conseillé de procéder à un contrôle des taux sériques, et éventuellement méningés, de l'amoxicilline pour un ajustement éventuel des doses.

Amoxicilline sodique Panpharma® IV

Posologie par voie intraveineuse :

Adultes et enfants ≥ 40 kg : selon indications

- 750 mg à 2 g toutes les 8 heures, ou 2 g toutes les 12 heures, au maximum 12 g/jour :
- Infections O.R.L sévères (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères). Exacerbations aiguës de bronchite chronique. Pneumonie communautaire. Cystite aigüe. Pyélonéphrite aigüe. Abscess dentaire sévère avec cellulite. Infections articulaires sur prothèses
- 1 g à 2 g toutes les 4 à 6 heures, au maximum 12 g/jour : Traitement de l'endocardite, Méningite bactérienne
- 2 g toutes les 8 heures Maladie de Lyme. Phase tardive (atteinte systémique) :
- Une dose unique de 2 g 30 à 60 minutes avant l'intervention : prophylaxie de l'endocardite
- 1 g à 2 g toutes les 4, 6 ou 8 heures, au maximum 12 g/jour : Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées

Adultes et enfants < 40 kg et supérieur à 3 mois : selon indications cf. annexe

- Nouveau-nés : 4 kg et nourrissons de moins de 3 mois : selon indication cf. annexe
- Nouveau-nés prématurés < 4 kg : selon indication cf. annexe

Chez le sujet insuffisant rénal :

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

<p>Mode d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en injection IVD, injecter lentement en 3-4 mn <ul style="list-style-type: none"> • Chez l'adulte, <u>ne pas injecter plus de 1 g d'amoxicilline à la fois.</u> • Chez l'enfant, le nourrisson et le nouveau-né, ne pas injecter plus de 25 mg/kg à la fois ; - en perfusion discontinue rapide : 20 à 30 minutes <ul style="list-style-type: none"> • Chez l'adulte, <u>ne pas injecter plus de 2 g d'amoxicilline à la fois.</u> • Chez l'enfant et le nourrisson : ne pas injecter plus de 50 mg/kg à la fois ; - en perfusion continue. 	<p>Mode d'administration :</p> <p>Renvoi vers le paragraphe 6.6 sur les Précautions particulières d'élimination et de manipulation (ci-dessous).</p>
<p>Mode de préparation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diluer sur la base de 1 g de poudre d'amoxicilline dans 20 ml d'eau pour préparations injectables. - En perfusion discontinue, les solutions à utiliser comme véhicule de perfusion, en fonction de la stabilité de ce médicament en solution, sont : <ul style="list-style-type: none"> • Le sérum physiologique (durée de stabilité : 6 h) ou • Les solutions glucosées (durée de stabilité : 1 h au maximum). 	<p>Mode de préparation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diluer sur la base de 1 g de poudre d'amoxicilline dans 20 ml d'eau pour préparations injectables. - En perfusion discontinue, les solutions à utiliser comme véhicule de perfusion, en fonction de la stabilité de ce médicament en solution, sont : <ul style="list-style-type: none"> • Le sérum physiologique (durée de stabilité : 6 h) ou • Les solutions glucosées (durée de stabilité : 1 h au maximum).

Annexe 2 : Amoxicilline sodique/acide clavulanique : schémas posologiques, modes d'administration et préparation

Augmentin® IV

Posologie par voie intraveineuse :

- Adultes et enfants ≥ 40 kg

- Pour le traitement des infections : 1 g/200 mg toutes les 8 heures.
- En prophylaxie chirurgicale :

En prophylaxie chirurgicale	Interventions < 1 h Dose recommandée : 1 g/200 mg à 2 g/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie
	Interventions > 1 h Dose recommandée : 1 g/200 mg à 2 g/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie, pouvant aller jusqu'à 3 doses de 1 g/200 mg en 24 h.

- Enfants < 40 kg

- Enfants de 3 mois et plus : 25 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures
- Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg : 25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.

Patients insuffisants rénaux

Les adaptations posologiques reposent sur la concentration maximale recommandée d'amoxicilline.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

- Adultes et enfants ≥ 40 kg

ClCr : 10 à 30 ml/min	Dose initiale de 1 g/200 mg, puis 500 mg/100 mg deux fois par jour
ClCr < 10 ml/min	Dose initiale de 1 g/200 mg, puis 500 mg/100 mg toutes les 24 heures

- Enfants < 40 kg

ClCr : 10 à 30 ml/min	25 mg/5 mg par kg toutes les 12 h
ClCr < 10 ml/min	25 mg/5 mg par kg toutes les 24 h

Amoxicilline sodique /acide clavulanique Panpharma® IV

Posologie par voie intraveineuse :

- Posologie usuelle : 1 g, 2 à 4 fois par jour en I.V. directe très lente ou en perfusion rapide.

- Dans les septicémies et les infections sévères, la posologie peut être portée à 6 g/jour et même jusqu'à 12 g/jour, SANS JAMAIS DEPASSER POUR L'ADULTE : 200 mg d'acide clavulanique par injection et 1 200 mg d'acide clavulanique par jour.

- Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie :

- Une dose unique de 2 g/200 mg
- Suivie d'une réinjection d'une dose de 1 g/200 mg si l'intervention dure plus de 4 heures.

Pour la chirurgie digestive, la durée de l'antibioprophylaxie ne doit pas excéder celle de l'intervention. Dans le cas des gastrostomies endoscopiques percutanées, la durée de l'intervention n'excédant pas 2 heures, aucune réinjection n'est nécessaire.

Pour la chirurgie carcinologique ORL, l'antibioprophylaxie peut durer 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures selon une administration de 1 gramme 2 à 4 fois par jour.

Patients insuffisants rénaux

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
> à 30 ml/min.	Pas d'adaptation posologique nécessaire.
Entre 10 et 30 ml/min.	Dose initiale 1 g, puis 500 mg toutes les 12 h, soit ½ flacon de 1 g/200 mg.
< à 10 ml/min.	Dose initiale 1 g, puis 500 mg/jour.

Mode d'administration :

Peut être administré soit

- Par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 minutes directement dans une veine
- Perfusion de **30 à 40 minutes**.

Incompatibilités :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

AUGMENTIN ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins ni avec d'autres liquides protéiques tels que les hydrolysats de protéine ou les émulsions lipidiques intraveineuses.

Dans le cas où AUGMENTIN serait prescrit avec un aminoglycoside, ces deux antibiotiques ne doivent pas être mélangés, ni dans la seringue, ni dans le flacon de perfusion ni dans le nécessaire de perfusion, car cela entraînerait une perte d'activité de l'aminoglycoside.

Les solutions d'AUGMENTIN ne doivent pas être mélangées avec des perfusions contenant du glucose, du dextran ou du bicarbonate.

Mode d'administration :

Ne préparer la solution qu'au moment de l'injection.

La poudre doit être remise en solution dans de l'eau pour préparations injectables ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%.

Pour l'administration en perfusion, il est également possible d'utiliser une solution injectable de Ringer ou de Hartmann.

Ne pas utiliser comme solvant : les solutions injectables à base de glucose, de bicarbonate de sodium ou de dextran. En cas de perfusion de solutés glucosés, clamber la perfusion préalablement à l'injection de ce médicament.

De façon générale, il est vivement déconseillé de mélanger ce produit dans la même seringue ou dans le même flacon de perfusion à un autre produit, notamment un corticoïde ou un aminoside.

Respecter les modalités suivantes (les délais indiqués ci-après sont impératifs) :

Flacon	Mode d'administration	Volume de reconstitution	Délai maximum entre reconstitution et fin d'administration
1 g/200 mg Adulte	I.V. directe très lente : 3 min.	20 ml	15 min.
	Perfusion de 30 min.	50 ml	60 min.

Ne pas administrer plus de 1 g/200 mg en IV directe. Pour une injection IV directe : dissoudre la poudre du flacon à l'aide de 20 ml d'eau pour préparations injectables, ce volume de solvant correspond exclusivement à une injection I.V. directe.

En cas d'administration en perfusion : la reconstitution dans le volume définitif (50 ml) doit être immédiatement consécutive à la dissolution de la poudre dans le flacon.

En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline :

- Il convient d'apporter un volume de liquide suffisant pour assurer une diurèse convenable,
- Chez les malades ayant une sonde urétrale, il est recommandé d'en vérifier

	<p><i>régulièrement le fonctionnement car à température ambiante, l'amoxicilline, si elle atteint de fortes concentrations urinaires, risque de précipiter dans la sonde.</i></p>
<p>Mode de préparation : <i>Préparation des solutions pour injection intraveineuse</i> L'eau pour préparations injectables Ph.Eur. est le solvant à utiliser. AUGMENTIN 1 g/200 mg doit être dissous dans 20 ml de solvant, ce qui conduit à la préparation d'environ 20,9 ml de solution pour administration en dose unique.</p> <p>Une coloration rose transitoire peut se développer ou non pendant la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores ou jaunes.</p> <p>AUGMENTIN doit être administré dans les 20 minutes suivant la reconstitution.</p> <p><i>Préparation des solutions pour perfusion intraveineuse</i> AUGMENTIN 1 g/200 mg et AUGMENTIN 2 g/200 mg doit être reconstitué comme décrit ci-dessus pour l'injection. La solution reconstituée doit être ajoutée immédiatement à 100 ml de liquide de perfusion minimum en utilisant une petite poche ou un perfuseur à burette.</p> <p><u>Durée de conservation</u> : AUGMENTIN 1 g/200 mg La stabilité physicochimique à une température de 25 °C après dilution a été démontrée pendant 2 à 3 heures selon la solution pour perfusion IV. AUGMENTIN 2 g/200 mg : La stabilité physicochimique à température de 25°C après dilution a été démontrée pendant 1-2 heures.</p> <p>Dans les incompatibilités, il est indiqué que les solutions d'Augmentin ne doit pas être mélangées avec des perfusions contenant du glucose (≠ Clamoxyl®)</p>	<p>Mode de préparation : Ne préparer la solution qu'au moment de l'injection.</p> <p>Lors de la mise en solution, on peut observer une légère coloration rosée transitoire qui vire au jaune pâle, ou une faible opalescence.</p> <p>La poudre doit être remise en solution dans de l'eau pour préparations injectables ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%.</p> <p>Pour l'administration en perfusion, il est également possible d'utiliser une solution injectable de Ringer ou de Hartmann.</p> <p>Ne pas utiliser comme solvant : les solutions injectables à base de glucose, de bicarbonate de sodium ou de dextrans.</p> <p>De façon générale, il est vivement déconseillé de mélanger ce produit dans la même seringue ou dans le même flacon de perfusion à un autre produit, notamment un corticoïde ou un aminoside.</p> <p><u>Durée de conservation</u> : la durée maximale entre la reconstitution et la fin d'administration intraveineuse est de 15 mn et la durée maximale entre la dilution et la fin de la perfusion est de 60 mn (quel que soit le dosage).</p> <p>Différence également avec RCP Sandoz et Mylan pour ces durées de conservation après reconstitution.</p>

Annexe 3 : Comparaison des RCP des spécialités à base d'amoxicilline sodique sur les modes de reconstitution de la poudre, de dilution pour la perfusion, sur le délai entre la reconstitution et la fin de l'administration et sur la stabilité selon la température

Spécialités à base d'amoxicilline sodique	Reconstitution Solvant/volume	Dilution pour perfusion Soluté/volume	Délai max. entre reconstitution/fin d'administration	Stabilité/T°
Clamoxyl 1g Panpharma 1g	Eau ppi/ 20 ml	Sérum phy ou glucosé, volume non précisé	1 h au max. si glucosé 6 h si sérum phy	NP
Clamoxyl 2g Panpharma 2g	Eau ppi/ 40 ml	Sérum phy ou glucosé, volume non précisé	1 h au max. si glucosé 6 h si sérum phy	NP
Augmentin 1g/200mg	Eau ppi/ 20 ml	Eau ppi, Nacl à 0,9 % Solution injectable composée de chlorure de sodium (solution de Ringer), Solution de lactate de sodium (Ringer lactate : Hartmann's) La solution reconstituée doit être diluée immédiatement, ou au maximum dans les 20 minutes Volume perfusion 100 ml	1h si solution inj. composée de chlorure de sodium (solution de Ringer) 2h si eau ppi, Nacl à 0,9 %, Solution de lactate de sodium (Ringer lactate : Hartmann's)	Informations pour une température de 25 °C : ci-contre Pour une température à 8°C : conservation avant adm de 8h si dilution avec eau ppi ou Nacl à 0.9%
Augmentin 2g/200mg	Eau ppi/ 20 ml	Eau ppi, Nacl à 0,9 % Solution injectable composée de chlorure de sodium (solution de Ringer) Solution de lactate de sodium (Ringer lactate : Hartmann's) La solution reconstituée doit être diluée immédiatement, ou au maximum dans les 20 minutes Volume perfusion : 100 ml	1h si solution inj. composée de chlorure de sodium (solution de Ringer) 2h si Eau ppi, Nacl à 0,9 %, Solution de lactate de sodium (Ringer lactate : Hartmann's)	Information pour une température de 25 °C : ci-contre
Panpharma 1g/200 mg	Eau ppi/ 20 ml Si IVD Non précisé pour perfusion	Ne pas utiliser glucose/bicarbonate de sodium, Dextran. En cas de perfusion de solutés glucosés, clamber la perfusion préalablement à l'injection de ce médicament.	IVD : 15 mn Perfusion 60 mn	NP

		Volume de perfusion 50 ml,		
Panpharma 2g/200 mg	Non précisé	Ne pas utiliser glucose/bicarbonate de sodium, Dextran. En cas de perfusion de solutés glucosés, clamber la perfusion préalablement à l'injection de ce médicament. Volume de perfusion 100 ml	Perfusion 60 mn	NP
Mylan 1g/200mg	Eau ppi/20 ml pour IVD Eau ppi ou NaCl à 9% pour perfusion	Pour l'administration en perfusion, il est également possible d'utiliser une solution injectable de Ringer ou de Hartmann. Pour l'administration en perfusion, il est également possible d'utiliser une solution injectable de Ringer ou de Hartmann. Volume de perfusion 100 ml	5 heures à + 25°C et 10 heures entre + 2 et + 8°C dans une solution de chlorure de sodium, de lactate de sodium, de Ringer 4 heures à + 25°C et 10 heures entre + 2 et + 8°C dans une solution de Hartmann.	
Mylan 2g/200mg	Eau ppi/20 ml pour IVD Eau ppi ou NaCl à 9% pour perfusion	Pour l'administration en perfusion, il est également possible d'utiliser une solution injectable de Ringer ou de Hartmann. Pour l'administration en perfusion, il est également possible d'utiliser une solution injectable de Ringer ou de Hartmann. Volume de perfusion 100 ml	5 heures à + 25°C et 10 heures entre + 2 et + 8°C dans une solution de chlorure de sodium, de lactate de sodium, de Ringer 4 heures à + 25°C et 10 heures entre + 2 et + 8°C dans une solution de Hartmann.	
Sandoz 1g/200mg	Eau ppi ou NaCl 0.9%, Volume non précisé pour IVD et perfusion	Pour l'administration en perfusion, il est également possible d'utiliser une solution injectable de Ringer ou de Hartmann. Volume non précisé	Le produit doit être utilisé immédiatement. Le temps maximum entre la reconstitution et la fin de l'administration ne doit pas dépasser 15 minutes pour l'injection et 60 minutes pour la perfusion	NP
Sandoz 2g/200mg	Eau ppi ou NaCl 0.9%, Volume non précisé	Pour l'administration en perfusion, il est également possible d'utiliser une solution injectable de Ringer ou de Hartmann. Volume non précisé	Le produit doit être utilisé immédiatement. Le temps maximum entre la reconstitution et la fin de l'administration ne doit pas dépasser 15 minutes pour l'injection et 60 minutes pour la perfusion	NP

Annexe 4 : Comparaison des libellés portant sur le risque de survenue d'une cristallurie des médicaments princeps et génériques à base d'amoxicilline sodique

Dans le RCP du Clamoxyl® IV, il est mentionné :

- En 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi : « l'existence d'un faible débit urinaire est un facteur de risque de survenue d'une cristallurie et qu'en cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, un apport hydrique suffisant doit être assuré pour réduire les risques de cristallurie ».
- En 4.8 Effets indésirables : « Fréquence indéterminée : néphrite interstitielle aiguë et cristallurie ».

Dans le RCP de l'amoxicilline Panpharma, il est mentionné :

- En 4.4 « De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie de l'amoxicilline. Chez des patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde.
- En 4.8 « très rare néphrite interstitielle et cristallurie ».
- En 4.9 est indiqué : Des cas de cristallurie à l'amoxicilline, conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés... Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde

Dans le RCP de l'Augmentin® : il est mentionné :

- En 4.4 « De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde ».
- En 4.8 « Fréquence indéterminée : néphrite interstitielle aiguë et cristallurie ».
- En 4.9 est indiqué : « Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline... Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde. »

Remarque : il est à noter une différence dans la fréquence estimée entre le 4.4 (très rares cas) et le 4.8 (fréquence indéterminée)

Dans le RCP de l'amoxicilline/acide clavulanique Panpharma : le risque de cristallurie n'est mentionné qu'en 4.9 « Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales (cristallurie) et digestives. »

Annexe 5 : Recommandations européennes 2015 sur la prise en charge de l'endocardite (35).

Table 16 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to oral streptococci and Streptococcus bovis group^a

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d	Comments
Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci						
Standard treatment: 4-week duration						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	4	I	B	6,8, 135– 139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE
	100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4	I	B		
	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B		
Paediatric doses:^g Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose						
Standard treatment: 2-week duration						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f combined with Gentamicin ^h or Netilmicin	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	2	I	B	6,8, 127, 135– 138	Only recommended in patients with non-complicated NVE with normal renal function. Netilmicin is not available in all European countries.
	100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	2	I	B		
	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B		
	4–5 mg/kg/day i.v. in 1 dose	2	I	B		
Paediatric doses:^g Penicillin G, amoxicillin, and ceftriaxone as above Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose or 3 equally divided doses						
In beta-lactam allergic patientsⁱ						
Vancomycin ^j	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4	I	C		6-week therapy recommended for patients with PVE
	Paediatric doses:^g Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 equally divided doses					
Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l)^k						
Standard treatment						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f combined with Gentamicin ^h	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	4	I	B	6,8, 135, 136	6-week therapy recommended for patients with PVE
	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4	I	B		
	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B		
In beta-lactam allergic patientsⁱ						
Vancomycin ^j with Gentamicin ^h	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4	I	C		6-week therapy recommended for patients with PVE
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	C		
Paediatric doses:^g As above						

C_{min} = minimum concentration; IE = infective endocarditis; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenous; MIC = minimum inhibitory concentration; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis; U = units.

^aRefer to text for other streptococcal species; ^bClass of recommendation; ^cLevel of evidence; ^dReference(s) supporting recommendations; ^eOr ampicillin, same dosages as amoxicillin; ^fPreferred for outpatient therapy; ^gPaediatric doses should not exceed adult doses; ^hRenal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once a week. When given in a single daily dose, pre-dose (trough) concentrations should be < 1 mg/L and post-dose (peak; 1 hour after injection) serum concentrations should be ~10–12 mg/L¹³⁸; ⁱPenicillin desensitization can be attempted in stable patients; ^jSerum vancomycin concentrations should achieve 10–15 mg/L at pre-dose (trough) level, although some experts recommend to increase the dose of vancomycin to 45–60 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 divided doses to reach serum trough vancomycin levels (C_{min}) of 15–20 mg/L as in staphylococcal endocarditis. However, vancomycin dose should not exceed 2 g/d unless serum levels are monitored and can be adjusted to obtain a peak plasma concentration of 30–45 µg/mL 1 hour after completion of the i.v. infusion of the antibiotic; ^kPatients with penicillin-resistant strains (MIC > 2 mg/L) should be treated as enterococcal endocarditis (see Table 18).

Table 18 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Enterococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration, weeks	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c	Comments
Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c})						
Amoxicillin* with Gentamicin ^d	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose Paediatric doses:^e Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Gentamicin 3 mg/kg/ day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses	4–6 2–6**	I I	B B	6,8, 129, 135, 136, 186	6-week therapy recommended for patients with >3 months symptoms or PVE
Ampicillin with Ceftriaxone	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses Paediatric doses:^e Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/ kg/12 h i.v. or i.m.	6 6	I I	B B	183– 185	This combination is active against <i>Enterococcus faecalis</i> strains with and without HLAR, being the combination of choice in patients with HLAR <i>E. faecalis</i> endocarditis. This combination is not active against <i>E. faecium</i>
Vancomycin ^f with Gentamicin ^d	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose Paediatric doses:^e Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above	6 6	I I	C C		

HLAR: high-level aminoglycoside resistance; IE: infective endocarditis; MIC: minimum inhibitory concentration; PBP: penicillin binding protein; PVE: prosthetic valve endocarditis.

*High-level resistance to gentamicin (MIC >500 mg/L): if susceptible to streptomycin, replace gentamicin with streptomycin 15 mg/kg/day in two equally divided doses.

^bBeta-lactam resistance: (i) if due to beta-lactamase production, replace ampicillin with ampicillin–sulbactam or amoxicillin with amoxicillin–clavulanate; (ii) if due to PBP5 alteration, use vancomycin-based regimens.

^cMultiresistance to aminoglycosides, beta-lactams and vancomycin: suggested alternatives are (i) daptomycin 10 mg/kg/day plus ampicillin 200 mg/kg/day i.v. in four to six doses; (ii) linezolid 2 × 600 mg/day i.v. or orally for ≥8 weeks (IIa, C) (monitor haematological toxicity); (iii) quinupristin–dalbopristin 3 × 7.5 mg/kg/day for ≥8 weeks. Quinupristin–dalbopristin is not active against *E. faecalis*; (iv) for other combinations (daptomycin plus ertapenem or ceftaroline), consult infectious diseases specialists.

^dMonitor serum levels of aminoglycosides and renal function as indicated in Table 16.

^ePaediatric doses should not exceed adult doses.

^fMonitor serum vancomycin concentrations as stated in Table 16.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

*Or ampicillin, same dosages as amoxicillin.

**Some experts recommend giving gentamicin for only 2 weeks (IIa, B).

Annexe 6 : RCP du Clamoxyl® 1g, poudre pour solution injectable (IM- IV)

cf. document joint au rapport

Annexe 7 : RCP de l'amoxicilline sodique Panpharma 1g, poudre pour solution injectable

cf. document joint au rapport

Annexe 8 : RCP de l'Augmentin® 1g/200mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion (IV)

cf. document joint au rapport

Annexe 9 : RCP de l'amoxicilline sodique/acide clavulanique 1g/200mg Panpharma, poudre pour solution injectable

cf. document joint au rapport

Références bibliographiques

1. ANSM. "L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013" [Internet]. 2017. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf
2. Lode H, Janisch P, Küpper G. [Clinical pharmacology of three ampicillins and amoxicillin by oral application]. *Adv Clin Pharmacol.* 1974;7:35-9.
3. Zarowny D, Ogilvie R, Tamblyn D, MacLeod C, Ruedy J. Pharmacokinetics of amoxicillin. *Clin Pharmacol Ther.* déc 1974;16(6):1045-51.
4. Vree TB, Hekster YA, Baars AM, Van der Kleijn E. Rapid determination of amoxycillin (clamoxy) and ampicillin (penbritin) in body fluids of many by means of high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1 mai 1978;145(3):496-501.
5. Daudon M. [Drug-induced urinary calculi in 1999]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* déc 1999;9(6):1023-33.
6. Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med.* nov 2015;53 Suppl 2:s1479-1487.
7. Sjövall J, Westerlund D, Alván G. Renal excretion of intravenously infused amoxycillin and ampicillin. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1985;19(2):191-201.
8. Mulay SR, Anders H-J. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* avr 2017;13(4):226-40.
9. 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.
10. 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.
11. Moesch C, Ravasse P, Leroyer R, Rince M. [Various types of crystalluria due to amoxicillin]. *Ann Biol Clin (Paris).* 1990;48(5):331-2.
12. Haymann J-P, Vinsonneau C, Girshovich A, Daudon M. [Acute obstructive nephropathy: A pathophysiological view]. *Nephrol Ther.* avr 2017;13 Suppl 1:S1-5.
13. SFAR. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. *Annales Française d'Anesthésie et de réanimation*; 2011.
14. PROTOCOLE NATIONAL 2016 SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES EN 2015 RESEAU ATB RAISIN [Internet]. 2015. Disponible sur: invs.santepubliquefrance.fr/content/download/119925/.../atb_raisin_protocole_2016.pdf
15. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* déc 2006;48(6):905-15.
16. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(2):71-87.
17. Otsuki M, Kitamura T, Goya K, Saito H, Mukai M, Kasayama S, et al. Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome. *Endocr J.* 2011;58(5):363-7.
18. Mbarki M, Jabrane J, Oussama A, Daudon M. [Study of crystalluria in diabetic patients]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* juin 2005;15(3):420-425; discussion 425-426.

19. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Nakanishi N, Ohbora A, Kojima T, Fukui M. Urinary pH is a predictor of diabetes in men; a population based large scale cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2017;130:9-14.
20. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol JASN.* mai 2006;17(5):1422-8.
21. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int.* juin 2007;71(12):1310-6.
22. Shapira Z, Feldman L, Lavy R, Weissgarten J, Haitov Z, Halevy A. Bowel preparation: comparing metabolic and electrolyte changes when using sodium phosphate/polyethylene glycol. *Int J Surg Lond Engl.* 2010;8(5):356-8.
23. Eckart P, Brouard J, Duhamel J. Cristalluries secondaires aux aminopénicillines. A propos de cinq observations pédiatriques. *Arch Pédiatrie.* 1995;
24. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, et al. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet Lond Engl.* 6 juin 2015;385(9984):2296.
25. Zeller V, Puyraimond-Zemmour D, Sené T, Lidove O, Meyssonnier V, Ziza J-M. Amoxicillin Crystalluria, an Emerging Complication with an Old and Well-Known Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2016;60(5):3248.
26. Rafat C, Haymann J-P, Gaudry S, Labbé 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.* nov 2014;86(5):1065-6.
27. Schellie SF, Groshong T. Acute interstitial nephritis following amoxicillin overdose. *Mo Med.* juin 1999;96(6):209-11.
28. Boursas M, Benhassine L, Kempf J, Petit B, Vuillemin F. [Obstructive renal insufficiency caused by amoxicillin crystalluria]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1997;16(7):908-10.
29. Geller RJ, Chevalier RL, Spyker DA. Acute amoxicillin nephrotoxicity following an overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24(2):175-82.
30. Bright DA, Gaupp FB, Becker LJ, Schiffert MG, Ryken TC. Amoxicillin overdose with gross hematuria. *West J Med.* juin 1989;150(6):698-9.
31. Jones DP, Gaber L, Nilsson GR, Brewer ED, Stapleton FB. Acute renal failure following amoxicillin overdose. *Clin Pediatr (Phila).* déc 1993;32(12):735-9.
32. Labriola L, Jadoul M, Daudons M, Pirson Y, Lambert M. Massive amoxycillin crystalluria causing anuric acute renal failure. *Clin Nephrol.* juin 2003;59(6):455-7.
33. van Noord C, Wulkan RW, van den Dorpel MA. Crystalluria. *Neth J Med.* mars 2012;70(2):84, 87.
34. Fritz G, Barner C, Schindler R, Boemke W, Falke K. Amoxicillin-induced acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 2003;18(8):1660-2.
35. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the, European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. 2015;