



HAL
open science

Taux sanguin d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, pendant la première semaine de traitement : variabilité intra- et interindividuelle, facteurs associés au surdosage et à l'apparition d'effets indésirables : étude MAX-AMOX

Céline Durand

► To cite this version:

Céline Durand. Taux sanguin d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, pendant la première semaine de traitement : variabilité intra- et interindividuelle, facteurs associés au surdosage et à l'apparition d'effets indésirables : étude MAX-AMOX. Human health and pathology. 2024. <dumas-04740225>

HAL Id: dumas-04740225

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04740225v1>

Submitted on 16 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

DURAND, Céline

Présentée et soutenue publiquement le 04/10/2024

**Taux sanguin d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, pendant la première semaine de traitement : variabilité intra- et interindividuelle, facteurs associés au surdosage et à l'apparition d'effets indésirables.
Étude MAX-AMOX**

Directeur de thèse : Madame VIDAL Magali, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de maladies infectieuses et tropicales

Président du jury : Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, service de médecine interne

Membres du jury : Monsieur DUBRAY Claude, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, pharmacologie médicale

Madame CLEMENT Mélissa, Docteur, CH d'Aurillac, service de médecine interne

Madame GIBOLD Lucie, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, service de bactériologie

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DURAND, Céline

Présentée et soutenue publiquement le 04/10/2024

**Taux sanguin d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, pendant la première semaine de traitement : variabilité intra- et interindividuelle, facteurs associés au surdosage et à l'apparition d'effets indésirables.
Étude MAX-AMOX**

Directeur de thèse : Madame VIDAL Magali, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de maladies infectieuses et tropicales

Président du jury : Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, service de médecine interne

Membres du jury : Monsieur DUBRAY Claude, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, pharmacologie médicale
Madame CLEMENT Mélissa, Docteur, CH d'Aurillac, service de médecine interne
Madame GIBOLD Lucie, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, service de bactériologie



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PREMIERE VICE-PRESIDENTE
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **FOGLI** Anne
: **PEYRARD** Françoise
: **PREVOT** Vanessa
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN-DIRECTEUR
DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHAMOIX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - GILAIN Laurent - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LAURICHESSE Henri - LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - LUSSON Jean-René - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - PHILIPPE Pierre - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VAGO Philippe - VIALLET Jean-François - VERRELLE Pierre - Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - BIGNON Yves Jean - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - DURIF Franck - ESCHALIER Alain - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - POULY Jean-Luc - VORILHON Philippe

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRACTIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale

M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie

1ère CLASSE

M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

2ème CLASSE

M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. CORNELIS François	Génétique

M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. BIAU Julian	Radiothérapie
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. ERIVAN Roger	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. MATHIEU Sylvain	Rhumatologie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

Mme LAPORTE Catherine Médecine Générale

2ème CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1ère CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne Physiologie

2ème CLASSE

M. BIDET Yannick
Mme GUILLET Christelle

Biologie Cellulaire
Physiologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. CAMBON Benoît
M. BERNARD Pierre

Médecine Générale
Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

HORS CLASSE

Mme BOUTELOUP Corinne
Mme FOGLI Anne
Mme GOUAS Laetitia
M. DELMAS Julien
M. ROBIN Frédéric
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine

Nutrition
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mme GOUMY Carole
Mme VERONESE Lauren
Mme MIRAND Audrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

Mme COSTE Karen
Mme AUMERAN Claire
Mme NOURRISSON Céline
Mme PONS Hanaë

Pédiatrie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie - Mycologie
Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction

M. COLL Guillaume
M. GODET Thomas

Neurochirurgie
Anesthésiologie-Réanimation et
Médecine Péri-Opératoire

2ème CLASSE

M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique
M. ANIORT Julien	Néphrologie
M. CLERFOND Guillaume	Cardiologie
Mme DUPUY Claire	Médecine Intensive – Réanimation
Mme JULIAN Valérie	Physiologie
M. LAHAY Clément	Gériatrie et Biologie du Vieillissement
Mme ROLLAND-DEBORD Camille	Pneumologie
M. ROUANET Jacques	Dermato-Vénérologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Sciences du Médicament
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. PIZON Frank	Sciences de l'Education

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Biologie Cellulaire
Mme AUBEL Corinne	Biologie Cellulaire
M. DALMASSO Guillaume	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. SOLER Cédric	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. LOLLIGNIER Stéphane	Neurosciences
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie Cellulaire
M. PINEL Alexandre	Physiologie
Mme MONIER Florie	Psychologie
Mme POLICARD Florence	Sciences Infirmières

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale
M. MENINI Thibault	Médecine Générale
Mme BŒUF-GIBOT Sylvaine	Médecine Générale
M. HIDALGO BACHS Louis	Médecine Générale

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Marc RUIVARD, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir accueillie dans votre service et pour votre enseignement.

Monsieur le Professeur Claude DUBRAY, je vous remercie de juger mon travail et d'y apporter votre expérience et votre savoir.

Madame le Docteur Lucie GIBOLD, je te remercie de m'avoir enseigné inlassablement et avec passion la microbiologie, et de ton aide précieuse pour ce travail.

Madame le Docteur Mélissa CLEMENT, je te remercie d'avoir été là pour mes tous premiers pas d'interne, d'avoir cru en moi quand je n'y arrivais pas et de continuer à être là pour cette nouvelle étape.

Madame le Docteur Magali VIDAL, je te remercie de m'avoir permis de participer à la grande aventure MAX-AMOX, de ta confiance et de ta patience infinie avec moi. Je te remercie également de ton écoute et de ton aide pendant mes doutes de parcours.

Aux autres personnes qui ont rendu ce travail possible,

A Madame le Docteur Florence ANGLADE, pour sa disponibilité et sa bienveillance dans ce passage de relai.

Aux attachés de recherche clinique, Madame Marina GENTY, Madame Manon COTTAVOZ et particulièrement Madame Delphine MARTINEAU.

Monsieur Bruno PEREIRA, biostatisticien, pour sa rigueur et sa sympathie.

Aux médecins internes et séniors, infirmiers et aides-soignants des services cliniques, aux biologistes et techniciens de laboratoire, aux pharmaciens.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES AND FIGURES.....	p10
LIST OF ABBREVIATIONS.....	p11
1. INTRODUCTION.....	p12
2. MATERIALS AND METHODS.....	p13
2.1. Type of study.....	p13
2.2. Patient recruitment, selection and inclusion.....	p13
2.3. Primary and secondary endpoints.....	p14
2.4. Study design and data analysis.....	p14
2.5. Data collection.....	p15
2.6. Ethical considerations.....	p15
2.7. Statistical analysis.....	p15
3. RESULTS.....	p16
3.1. Baseline patient characteristics.....	p16
3.2. Follow-up patient characteristics.....	p18
3.2.1. Variability of ABL over time and overdosing.....	p19
3.2.2. Nephrological side effects: AKI and AIC.....	p20
3.2.3. Neurological side effects.....	p21
4. DISCUSSION.....	p21
5. CONCLUSION.....	p24
BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES.....	p26
APPENDICES.....	p29

LIST OF TABLES AND FIGURES

Table I: baseline characteristics of study population

Table II: characteristics of the study population during follow-up

Table III: nephrotoxic drugs administered

Figure 1: microbiological documentation of infections

LIST OF ABBREVIATIONS

ABL : Amoxicillin blood levels

AIC : Amoxicillin induced crystalluria

AKI : Acute kidney injury

AMX : Amoxicillin

ANSM : « Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé »

BMI : Body mass index

CKD-EPI : Chronic kidney disease epidemiology collaboration

CPP : « Comité de protection des personnes »

eGFR : Estimated glomerular filtration rate

MIC : Minimum inhibitory concentration

ICC : Intraclass correlation coefficient

IRB : Institutional Review Board

IV : Intravenous

WFI : Water for injection

1. INTRODUCTION

Amoxicillin (AMX) is an antibiotic of the beta-lactam family and the aminopenicillin class. It is a time-dependent bactericidal antibiotic, mainly eliminated via the kidneys (80%) (1–3). It is a widely used antibiotic in outpatient and inpatient settings. AMX is used at high doses, i.e. a daily dose of >150 mg/kg, in the treatment of severe infections such as infective endocarditis, osteo-articular infections and neuro-meningeal infections (meningitis, meningoen­cephalitis, abscesses).

Intravenous (IV) administration of AMX can be carried out in different ways, by direct injection, discontinuous infusion or continuous infusion. AMX is stable (less than 10% of active substance loss) when reconstituted with water for injection (WFI) at 2 g per 20 mL, then diluted in 0.9% sodium chloride to a maximum final concentration of 20 mg/mL and stored for up to 12 hours at room temperature ($22 \pm 4^{\circ}\text{C}$) (4). For continuous infusion, it can be carried out using a syringe pump, an elastometric pump or a volumetric pump (4–8).

AMX is responsible for adverse effects at high doses, mainly neurological and renal, including acute kidney injury and crystalluria (9–11). Crystalluria is a rare side effect, but the number of cases of known or suspected amoxicillin induced crystalluria (AIC) has greatly increased since 2010 with no change in practices (12,13). Since 2018, the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) has recommended that at high dosage levels, a residual assay of serum AMX should be carried out in order to adapt the dosage (14). A residual level of 4 to 10 times the minimum inhibitory (MIC) concentration is proposed, but there is no precise therapeutic target (15).

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Type of study

The "MAX-AMOX" study is a French Phase IV clinical pharmacology study of pharmacokinetic measurements and biological evaluation of tolerance. It is a multicentric cohort study with a longitudinal follow-up.

2.2. Patient recruitment, selection and inclusion

The recruitment period ran from December 2019 to June 2024. Patients selected for inclusion had to be hospitalized in one of the two inclusions centers: Clermont-Ferrand university hospital and Aurillac hospital. A total of 13 departments participated.

Eligible cases were identified directly by the department caring for the patient, by telephone advice from the Infectious and Tropical Diseases Department or during the weekly "endocarditis" multidisciplinary consultation meeting. Patients received AMX either discontinuously by iterative infusions or continuously by volumetric pump. The inclusion criteria were to be an adult patient, male or female, with a serious bacterial infection justifying antibiotic therapy with high-dose intravenous AMX (i.e. a dosage greater than or equal to 150 mg/kg/day with a maximum of 12 g per day) according to the ANSM recommendations, to be able to provide informed consent and to be covered by a Social Security plan. The non-inclusion criteria were pregnant or breast-feeding women, or women at risk of pregnancy (a pregnancy test was compulsory), patients under guardianship, curatorship, deprived of liberty or under court protection, septic shock justifying treatment with amines, patients on ventilatory or circulatory assistance, patients on dialysis at inclusion or with a clearance of less than or equal to 30mL/min (calculated according to the CKD-EPI formula), refusal to participate,

hypersensitivity to the active substance (AMX) or history of severe immediate hypersensitivity reaction (e.g. anaphylaxis) to another beta-lactam.

2.3. Primary and secondary endpoints

The primary endpoint of this study was to investigate the amoxicillin blood levels (ABL) in patients receiving high-dose therapy during the first week of treatment, at three time points. The secondary endpoints were to measure the incidence of AKI and AIC, to identify factors potentially associated with the appearance of AIC and AKI, the presence of neurological adverse events, the proportion of residual levels greater than 10 times the MIC, to look for factors potentially associated with the appearance of AIC and AKI.

2.4. Study design and data analysis

Patients were to receive AMX, which was started prior to patient inclusion as part of their usual medical management, in accordance with current prescribing guidelines. For discontinuous administration (i.e. Group 1): 150 mg to 200 mg per kg per day, with a maximum of 12 grams per day, by IV infusion of up to 2 grams. For continuous administration (i.e. Group 2), an initial loading dose of 2 g of AMX was infused over 30 minutes, followed by 150 mg to 200 mg per kg per day, with a maximum of 12 g per day, by continuous IV administration of 6 g twice a day, using a volumetric pump (Volumat type).

Following the introduction of high-dose AMX at D0, data were collected at D1 or D2, D4 +/- 1 day and D7 +/- 1 day after treatment induction. D1 began on the first morning after at least 24 hours of treatment. Initial data collection included: medical history including hypertension, diabetes and smoking, age, sex, height, weight, albuminemia, baseline creatinine, day "0"

creatinine and creatinine clearance, site of infection, germ and MIC of germ if the infection was documented bacteriologically, and pregnancy test result if required.

Parameters collected during follow-up (D1, D4, D7) included ABL (residual level for group 1 and circulating level for group 2), the presence or absence of crystalluria in fresh morning urine, the composition of crystals if present, urine density and pH, the presence of AKI, the existence or absence of neurological signs suggestive of AMX overdose. Between D7 and D15, the clinical and biological evolution of the patient's infection was recorded.

2.5. Data collection

Data were collected using an observation notebook, which was filled in by the doctor in charge of the patient, and supplemented by the computerized medical record (Crossway and Easily software). Patient data were then entered into the RedCap software for further processing.

2.6. Ethical considerations

Patients were fully and fairly informed of the objectives and potential risks involved, and of their right to refuse to take part in the study or to withdraw at any time. This study received a favorable opinion from the Personal Protection Committee (CPP). Institutional Review Board (IRB) approval was on 8 October 2019 from French ethics committee CPP Ile de France IV. This study is registered with [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04070469), NCT04070469.

2.7. Statistical analysis

Patient characteristics are described by numbers and percentages for categorical variables, and by mean and standard deviation or median and interquartile range, with respect to their statistical distribution, for quantitative variables. The normality hypothesis was tested using

the Shapiro-Wilk test. Statistical analysis of the distribution and reproducibility of ABL was based on a mixed-model approach, considering inter- and intra-patient variability (random effect) while measuring changes over time (fixed effect). A coefficient of variation was calculated at each time point.

3. RESULTS

Between December 2019 and June 2024, 70 patients were included in group 1 and 52 patients in group 2. We present the interim analysis of these patients.

3.1. Baseline patient characteristics

The baseline characteristics of the two groups are shown in Table 1. The study population in both groups was predominantly male, respectively 71,4% (50/70) and 59.6% (31/52), with a median age of 70 and 69.5 years, and a median body mass index (BMI) of 25.6 [22.5; 29] kg/m² and 26.7 [23.8-29] kg/m², respectively.

The two groups were statistically comparable, except for three criteria: the number of patients with diabetes, creatinine baseline and creatinine clearance baseline levels. The number of diabetic patients was higher in group 1 than group 2: 30% (21/70) vs 13.5% (7/52) ($p = 0.032$). Baseline renal function was higher in group 2, with lower baseline creatinine levels (69 [50.9-86.9] $\mu\text{mol/L}$ vs 81.4 [63.3-95.5] $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,015$) and a higher estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) (91.3 [77.2-100.6] mL/min vs 75.6 [66-95.1] mL/min, $p = 0.040$). However, renal function on D0, i.e. the day AMX was introduced, was comparable between the two populations: creatinine was 74.8 $\mu\text{mol/L}$ vs 72 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.248$) and GFR 82.4mL/min vs 86mL/min ($p = 0.732$). More than half the patients received nephrotoxics on D0. The three main infections

treated were infective endocarditis, osteoarticular infections and bacteremia without secondary localization.

Table I: baseline characteristics of study population

Baseline characteristics	Group 1 n=70	Group 2 n=52	<i>p</i>
Sex, Male	50 (71.4%)	31 (59.6%)	0.172
Age (years)	70 [60–76]	69.5 [61-76.5]	0.671
Body mass index (kg/m ²)	25.5 [22.5–29]	26.7 [23.8-29]	0.524
History of			
Arterial hypertension	43 (61.4%)	27 (51.9%)	0.294
Diabetes	21 (30%)	7 (13.5%)	0.032*
Smoking	16 (22.8%)	8 (15.4%)	0.305
Chronic renal insufficiency (KDIGO classification)	9 (12.8%)	5 (9.6%)	0.579
Kidney function			
Baseline Creatinine plasma concentration (μmol/L)	81.4 [63.3-95.5]	69 [50.9-86.9]	0.015*
Baseline eGFR (mL/min CKD-EPI)	75.6 [66–95.1]	91.3 [77.2-100.6]	0.040*
Creatinine plasma concentration on Day 0 (μmol/L)	74.8 [58.5–95.9]	72 [54.7-81.8]	0.248
eGFR at Day 0 (mL/min CKD-EPI)	82.4 [63.5–100]	86 [66.5-98.1]	0.732
Serum albumin (g/L)	29.2 [24.9–35.2]	27.1 [24.1-30.1]	0.089
Site of infection			
Infectious endocarditis	32 (45.7%)	29 (55.8%)	0.272
Osteoarticular	15 (21.4%)	10 (19.2%)	0.766
Bacteremia without secondary localization	13 (18.6%)	12 (23%)	0.542
Meningitis and/or encephalitis	9 (12.9%)	8 (15.4%)	0.909
Brain abscess	3 (4.3%)	1 (1.9%)	0.635
Others	2 (2.8%)	6 (11.5%)	0.055
Microbiology			0.169
<i>Streptococcus spp.</i>	37 (61.6%)	27 (57.5%)	
<i>Enterococcus spp.</i>	18 (30%)	10 (21.3%)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	0 (0%)	2 (4.3%)	
Others	5 (8.3%)	8 (17%)	

When microbiological documentation was available, the most frequent germs were *Streptococcus* and *Enterococcus* (Figure 1). There was no difference between the two groups in AMX dosage at introduction ($p=0.370$). The most frequent dosage was 12 g per 24 hours, which accounted for 94% of patients in each group (66/70 in group 1 and 48/51 in group 2).

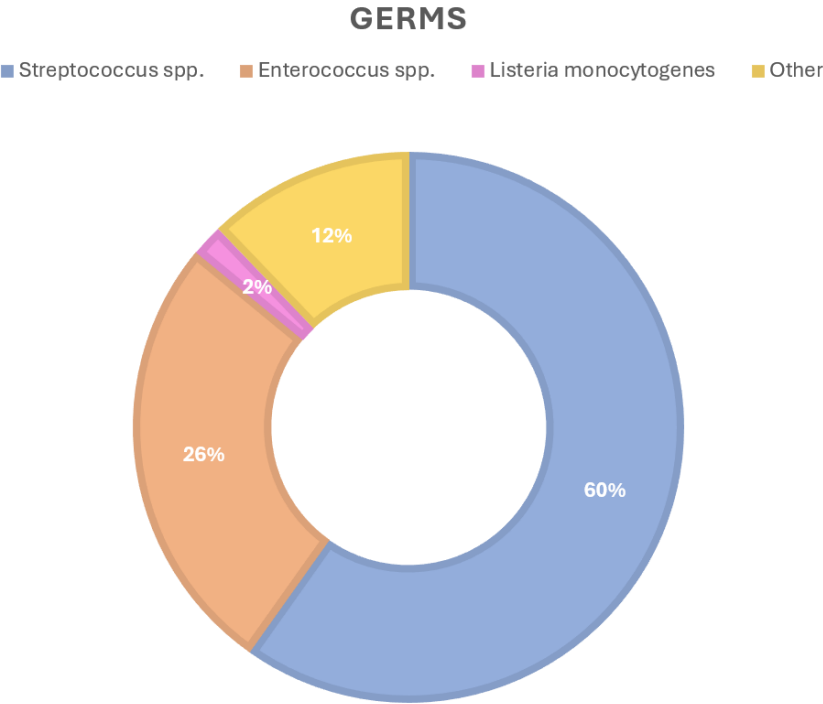


Figure 1: microbiological documentation of infections

3.2. Follow-up patient characteristics

The monitoring characteristics of the two groups are presented in Table 2, which considers all the data available on all 3 days of scheduled sampling (D1/D2, D4±1 and D7±1). At the three predefined sampling times, ABL was significantly higher in the continuous group than in the discontinuous group ($p<0.001$), on average 30.4mg/L in group 1 versus 54.7mg/L in group 2. Patients were rarely hydrated during follow-up. On the other hand, in more than half of the cases, patients received nephrotoxic at introduction or during follow-up. Injection of contrast

agent in the preceding seven days was the most frequent, followed by the use of diuretics (loop, thiazide or aldosterone antagonist). Details of nephrotoxic agents are shown in Table 3. There was no difference in hydration or nephrotoxic agent use between the two groups.

Table II: Characteristics of the study population during follow-up

	D1 / D2		D4± 1		D7± 1	
	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2
HYDRATION ⁺⁺	8/67 (11.9%)	10/52 (19.2%)	7/61 (11.5%)	6/39 (15.4%)	5/53 (9.4%)	5/38 (13.2%)
NEPHROTOXIC ⁺⁺	49/68 (72%)	16/52 (69.2%)	50/63 (79.4%)	27/40 (67.5%)	34/53 (64.2%)	28/39 (71.8%)
ABL mg/L⁺	31.7 [11.2-40.1]	54 [28.5-65.4]	30.9 [7.85-40.05]	58.3 [32.9-67.2]	28.6 [8-31.3]	52 [24.7-68.3]
URINARY pH ⁺⁺	6 [6-7]	6 [5.5-7]	6.5 [6-7]	6.5 [5.5-7]	7 [6-7]	7 [6.5-7]
AIC ⁺⁺	15/54 (27.8%)	11/44 (25%)	16/39 (29.1%)	7/31 (22.6%)	12/45 (27.9%)	7/33 (21.2%)
AKI ⁺⁺	1/67 (1.49%)	0/51 (0%)	2/63 (3.17%)	2/40 (5%)	3/53 (5.66%)	1/37 (2.7%)

+ p < 0.001

++ p > 0.05

3.2.1. Variability of ABL over time and overdosing

In both groups, ABL showed a high degree of variability. When the intraclass correlation coefficient (ICC) is less than 0.4 there is no concordance, when it is between 0.4 and 0.7 the concordance is weak, when it is greater than 0.7 the concordance is high. In our study, the ICC was 0.35 for group 1 and 0.38 for group 2. In group 1 the following pairwise concordances were: 0.23 for D1-D4, 0.41 for D1-D7 and 0.17 for D4-D7. In group 2 the following pairwise concordances were: 0.56 for D1-D4, 0.45 for D1-D7 and 0.49 for D4-D7.

We considered an AMX overdose to be an ABL greater than 10 times the MIC. In group 1, ABL was greater than 10 times the MIC for 88.5% of measurements, greater than 100 times for 55.4%, and greater than 1000 for 6.5%. In group 2, ABL was greater than 10 times the MIC for 97% of measurements, greater than 100 for 78%, and greater than 1000 times for 25%.

Table III: Nephrotoxic drugs administered

Nephrotoxic drugs administered	Group 1 n=70	Group 2 n=52	<i>p</i>
All types	52 (74.3%)	34 (65.4%)	0.286
Injection of iodinated contrast products < 7 days	26 (37.1%)	21 (40.4%)	0.716
Anti-infectives ⁺	14 (20%)	10 (19.2%)	0.916
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	1 (1.4%)	0 (0%)	1
Angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin II receptor antagonists	17 (24.3%)	6 (11.5%)	0.075
Diuretics	24 (34.2%)	19 (36.5%)	0.797

⁺ Aciclovir, Aminoglycosides, Vancomycin

3.2.2. Nephrological side effects: AKI and AIC

In group 1, a total of 183 assays were performed on D1, D4 and D7 to check for the presence of AKI. Of these 183 assays, 6 of them (3.28%) showed AKI, representing 5 patients. Median ABL at the time of AKI was 43.0 mg/l [26.9; 94.0] as against 19.2 mg/l [8.1; 33.2] for the 65 other patients ($p = 0.004$). In group 2, a total of 128 assays were performed, 3 (2.34%) showed AKI, representing 2 patients. Median ABL at the time of AKI was 96.8mg/l [58.8 - 108] as against 44.45 mg/l [27.7-65.5] for the 50 other patients ($p = 0.042$). For samples taken on D1, D4 and D7, there was no difference in the occurrence of AKI between the two groups. Considering all samples (D0-D14) available during follow-up, 8 patients developed AKI in group 1 and 3 developed AKI in group 2.

In group 1, a total of 154 assays were performed on D1, D4 and D7 to check for the presence of AIC. Out of these 154 assays, 43 (27.92%) were positive. AIC was significantly associated with the nephrotoxic drugs administered (86% vs. 66%, $p=0.035$) particularly ACEI and ARB (39.5% vs. 17.1%, $p=0.01$), with reduced diuresis ($p=0.020$) and higher ABL (29.6 [13.8; 47.8] mg/L vs. 15.5 [7.6; 31.5] mg/L, $p=0.034$). The occurrence of AIC was also significantly

associated with lower urinary pH (6.0 [5.5; 6.5] in the AIC group as against 7 [6; 7] in the non-AIC group, $p=0.005$).

In group 2, a total of 95 assays were performed on D1, D4 and D7 to check for the presence of AIC. Out of these 95 assays, 22 (23.16%) were positive. AIC was not significantly associated with the nephrotoxic drugs administered ($p=0.534$), neither ACEI and ARB ($p=0.125$), nor with reduced diuresis ($p=0.710$). On the contrary, the occurrence of AIC was still significantly associated with lower urinary pH (5.5 [5.5; 6.5] in the AIC group as against 7 [6; 7] in the non-AIC group, $p=0.001$). Unlike group 1, in group 2 there was no difference in the median ABL in the presence or absence of AIC: 39 [29.5; 71] mg/L versus 43.4 [27.1;59.2] mg/L respectively ($p = 0.706$). There was no difference in the occurrence of AIC between group 1 and group 2.

3.2.3. Neurological side effects

In group 1, two patients (2.9%) had neurological toxicity, which led to discontinuation of AMX treatment and subsequent resolution of their symptoms. Only one (1.9%) was reported in group 2.

4. DISCUSSION

The MAX-AMOX study is innovative in terms of its prospective nature, the number of patients included, and the modes of administration being studied. The number of subjects required to assess the primary endpoint was reached in both groups.

Our study population was similar to that studied in this type of infection: mostly men over 60 with comorbidities (16–20). This also applies to the main germs found (18).

Our results show that there is considerable intra- and inter-individual variability in ABL, regardless of how AMX is administered. These results are in line with those available in the

literature, such as *Tattevin et al* with an ABL of 86.8mg/L (30–212 mg/L) (21); *Abdulla et al* with an ABL range of 1.2 to 43 mg/L (19); *Verdier et al* with an ABL range of 1 to 362 mg/L (22); *Cerba et al* with an ABL of 32mg/L (0.5-168 mg/L) on average and of 156mg/L (56-284mg/L) in the presence of AKI (17). In our study, ABL were higher in the continuous group than in the discontinuous group, a finding echoed by *Verdier et al*, regardless of whether patients had normal or impaired renal function (22). Several factors contribute to the formation of drug-induced crystalluria, such as high renal excretion, low diuresis and high dosage (10,23). AMX urine solubility decreases with acid urinary pH (13). In the literature an acidic urinary pH is often found in high-dose AIC patients (24–26). In our case, we found a significantly lower urinary pH in the presence of AKI, regardless of the method of administration.

Initially, only patients receiving AMX by discontinuous infusion were included. An amendment to the study protocol was made to allow the inclusion of patients receiving AMX by continuous infusion. The use of continuous infusion with a volumetric pump reduces the nursing workload by dividing the number of preparations and patient room visits by six. It also minimizes discrepancies between theoretical and actual infusion times. The use of a volumetric pump enables a continuous flow rate to be infused. These parameters suggested that the use of continuous infusion with circulating rate monitoring would be more reproducible for monitoring patients receiving high doses of AMX than the use of the residual rate. However, although the ICC was slightly higher in group 2, there was no significant difference. Continuous infusion of AMX does not provide greater reproducibility of ABL, but it does offer a practical advantage for on-duty use, without presenting more adverse effects for the patient.

One of the limitations of our study was the difficulty in recruiting patients. The first samples are taken on the first morning after 24 hours use of the first AMX infusion, according to the

chosen regimen, which requires knowledge of the protocol on the part of the departments and a high level of responsiveness to include patients on time. Another limitation is the comparison of our two groups. The rate of diabetic patients was lower in group 2 than in group 1. Diabetes is a major comorbidity in this population. However, there was no difference in the recruitment of our populations. There was a difference in baseline renal function between the two groups on previous blood tests available. However, at D0 there was no significant difference in renal function, nor during the other days of follow-up.

In the future, it would be possible to implement systematic monitoring of urinary pH in patients undergoing treatment with high-dose AMX. It could be used on a regular basis in wards as a reliable and inexpensive tool for the prevention of AIC. The presence of a low pH (<6) could guide practitioners to hydrate patients and alkalinize their urine. The MAX-AMOX study is still underway, and enrolment will end in December 2024. The new inclusions could enable us to gain power on the secondary endpoints, particularly those of interest in group 1, which have failed to be demonstrated in group 2, in particular the involvement of ACEI / ARB in crystalluria, which seems to be supported by other teams (24). The high ABL found in the continuous group, higher than the target MIC in 95% of cases, lead us to believe that the doses administered are too high. Another possibility would be to explore a reduced dosage of AMX to minimize treatment-related side effects while maintaining similar antibacterial efficacy as suggested by *Dorel et al* in the EI-STAB study (16).

5. CONCLUSION

The "MAX-AMOX" study revealed considerable intra- and inter-individual variability in ABL, whether administered discontinuously by iterative infusion or continuously by volumetric pump. The high ABL found in the continuous group, higher than the target MIC in 95% of cases, lead us to believe that the doses administered are too high. ABL alone, whether residual or circulating, is not a stable enough tool for monitoring high-dose patients. However, the combination of a low urine pH and a high ABL may alert the clinician to the increased risk of AIC and AKI so that nephroprotective measures can be implemented and AMX doses lowered.

CONCLUSION

L'étude « MAX-AMOX » met en évidence une grande variabilité intra- et interindividuelle des taux sanguins d'amoxicilline, que l'administration soit réalisée de façon discontinue par perfusions itératives ou continue par pompe volumétrique. Les taux sanguins d'amoxicilline élevés trouvés dans le groupe continu, supérieurs à la CMI cible dans 95% des cas, nous amènent à penser que les doses administrées sont trop importantes. Le taux sanguin d'amoxicilline, résiduel ou circulant, n'est pas à lui seul un outil suffisant pour le suivi des patients traités à haute dose. Cependant, la combinaison d'un pH urinaire bas et d'un taux sanguin d'amoxicilline élevé peut alerter le clinicien sur le risque accru d'AIC et d'IRA, afin de mettre en place des mesures de néphroprotection et les réduire les doses d'amoxicilline.

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 22 août 2024
Marc RUIVARD
Président du Jury

CHU de CLERMONT-FERRAND
MEDECINE INTERNE - CHU ESTAING
Professeur Marc RUIVARD
N° A.D.E.L.I. : 63 16 4570 5
N° RPPS : 10001275246
Tél. : 04.73.750.085 - Fax : 04.73.750.361

BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES

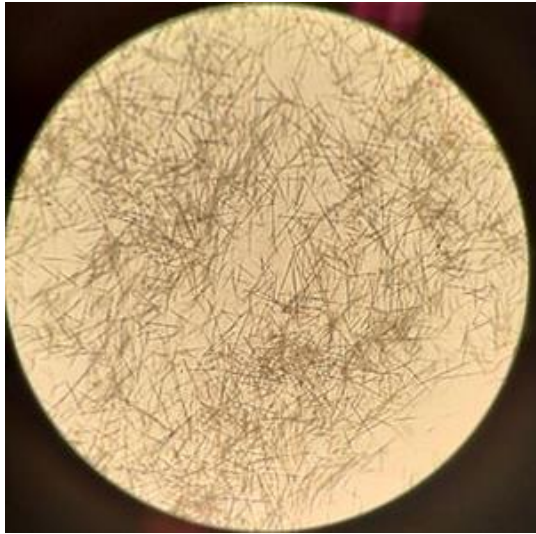
1. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - AMOXICILLINE PANPHARMA 1 g, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [cité le 27 août 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66918105&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
2. Sjoval J, Westerlund D, Alvan G. Renal excretion of intravenously infused amoxycillin and ampicillin. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(2):191-201. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1985.tb02631.x
3. Hill SA, Jones KH, Lees LJ. Pharmacokinetics of parenterally administered amoxycillin. 1980;
4. Diamantis S, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R. Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Infect Dis Now*. 2021;51(1):14-38. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.06.004
5. Spencer-Jones J, Luxton T, Bond SE, Sandoe J. Feasibility, Effectiveness and Safety of Elastomeric Pumps for Delivery of Antibiotics to Adult Hospital Inpatients—A Systematic Review. *Antibiotics*. 2023;12(9):1351. DOI: 10.3390/antibiotics12091351
6. Arensdorff L, Boillat-Blanco N, Decosterd L, Buclin T, De Vallière S. Adequate plasma drug concentrations suggest that amoxicillin can be administered by continuous infusion using elastomeric pumps. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2613-5. DOI: 10.1093/jac/dkx178
7. Binson G, Grignon C, Le Moal G, Lazaro P, Lelong J, Roblot F, et al. Das Neves J, directeur. Overcoming stability challenges during continuous intravenous administration of high-dose amoxicillin using portable elastomeric pumps. *PLOS ONE*. 2019;14(8):e0221391. DOI: 10.1371/journal.pone.0221391
8. Carlier M, Verstraete AG, De Waele JJ, Stove V. Stability of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid reconstituted in isotonic saline. *J Chemother*. 2017;29(1):54-6. DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000052
9. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf*. 2017;40(12):1171-98. DOI: 10.1007/s40264-017-0578-2
10. Garnier A-S, Dellamaggiore J, Brilland B, Lagarce L, Abgueguen P, Furber A, et al. High Incidence of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy in Patients Receiving High Dose of Intravenous Amoxicillin. *J Clin Med*. 2020;9(7):2022. DOI: 10.3390/jcm9072022

11. 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 meningococcal meningitis. *Kidney Int. Elsevier*; 2014;86(5):1065-6. DOI: 10.1038/ki.2013.446
12. Zeller V, Puyraimond-Zemmour D, Sené T, Lidove O, Meyssonier V, Ziza J-M. Amoxicillin Crystalluria, an Emerging Complication with an Old and Well-Known Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3248. DOI: 10.1128/AAC.00359-16
13. Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, Lepeule R, Lebrun-Vignes B, Biour M, et al. Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3):e01630-17. DOI: 10.1128/AAC.01630-17
14. ANSM [En ligne]. Actualité - Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries [cité le 8 août 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-du-bon-usage-de-lamoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries>
15. Macheda G, El Helali N, Péan de Ponfily G, Kloeckner M, Garçon P, Maillet M, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of antibiotics in the management of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(9):1183-90. DOI: 10.1007/s10096-022-04475-8
16. Dorel M, Albert R, Le Bot A, Caillault L, Lalanne S, Tattevin P, et al. Amoxicillin therapeutic drug monitoring for endocarditis: A comparative study (EI-STAB). *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(1):106821. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106821
17. Cerba Y, Grosjean J, Forestier E, Rogeaux O, Bally S, Croze L, et al. Cristalluries sous amoxicilline : intérêt du monitoring des concentrations plasmatiques résiduelles. *Néphrologie Thérapeutique.* 2021;17(6):428-33. DOI: 10.1016/j.nephro.2021.01.005
18. Duval X, Franck B, Revest M, Tron C, Chemouny JM, Lalanne S, et al. Comparison of different equations for renal function evaluation as proxies for antibiotic drug clearance: The examples of amoxicillin and cloxacillin. *Clin Biochem.* 2022;109-110:86-9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.09.003
19. Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NGM, Endeman H, Bahmany S, Ewoldt TMJ, et al. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care Lond Engl.* 2020;24(1):558. DOI: 10.1186/s13054-020-03272-z
20. Jamme M, Oliver L, Ternacle J, Lepeule R, Moussafeur A, Haymann J-P, et al. Amoxicillin crystalluria is associated with acute kidney injury in patients treated for acute infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant.* Oxford University Press; 2021;1955-8. DOI: 10.1093/ndt/gfab074

21. Tattevin P, Tribut O, Arvieux C, Dupont M, Flicoteaux R, Desbordes L, et al. Use of high-performance liquid chromatography (HPLC) to monitor beta-lactam plasma concentrations during the treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;11(1):76-9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.01030.x
22. Verdier MC, Tribut O, Tattevin P, Michelet C, Bentué-Ferrer D. Assessment of Interindividual Variability of Plasma Concentrations after Administration of High Doses of Intravenous Amoxicillin or Cloxacillin in Critically Ill Patients. *J Chemother.* 2011;23(5):277-81. DOI: 10.1179/joc.2011.23.5.277
23. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018;78(2):163-201. DOI: 10.1007/s40265-017-0853-7
24. Demotier S, Limelette A, Charmillon A, Baux E, Parent X, Mestrallet S, et al. Incidence, associated factors, and effect on renal function of amoxicillin crystalluria in patients receiving high doses of intravenous amoxicillin (The CRISTAMOX Study): A cohort study. *eClinicalMedicine.* 2022;45:101340. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101340
25. Couto J, dos Santos LP, Alves JC, López R, Maldonado C. Amoxicillin Crystalluria: A Rare Side-Effect of a Commonly Prescribed Antibiotic. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017;4(10):000736. DOI: 10.12890/2017_000736
26. Jamme M, Oliver L, Lepeule R, Fiore A, Moussafeur A, Daudon M, et al. Rôle et impact rénal d'une cristallurie positive aux cristaux d'antibiotiques chez les patients atteints d'endocardite infectieuse. *Néphrologie Thérapeutique.* 2019;15(5):335-6. DOI: 10.1016/j.nephro.2019.07.177

APPENDICES

Appendix 1: Light microscope photograph of amoxicillin crystals, C. Durand, Bacteriology Laboratory, Clermont-Ferrand University Hospital



Appendix 2: Memory sheet for caregivers



Dr Magali Vidal, Dr Florence Anglade, Maladies infectieuses et tropicales, CHU Gabriel Montpied
Dr Mélissa Clément, Médecine interne, CHU Estaing
Céline Durand, interne DES médecine interne
Delphine Martineau et Manon Cottavoz, ARC, CHU Gabriel Montpied
Théo Lacroix (IDE), Felix Chazal (IDE), Sara Martini (AS), Maladies infectieuses et tropicales, CHU GM



Dans quel but ?

Étudier la distribution des **taux sanguins d'amoxicilline** chez les patients traités par forte dose d'amoxicilline, au cours de la première semaine de traitement.

Mesurer l'incidence de la cristallurie et rechercher une association entre son apparition et les taux sanguins.



Pour quel patient ?

Infection bactérienne grave justifiant une antibiothérapie par **amoxicilline intraveineuse** à forte dose (soit une posologie **supérieure ou égale à 150 mg/kg/jour avec un maximum de 12 grammes par jour**, soit 12 grammes par jour pour les patients de plus de 80 kg), selon les recommandations de l'ANSM.

Perfusion en continu avec pompe volumétrique

Clairance CKD-EPI ≥ 30 mL/min.

Test de grossesse obligatoire.



En pratique Procédure à suivre « Max-Amox » sur M-EVA


J1 = premier matin au moins 24h après le début de l'antibiothérapie. Noter la date d'inclusion dans le dossier du patient.

J1, J4 et J7 : Prélèvements à faire le matin urines + sang

SANG : **Prélever en périphérique sur le bras opposé à la perfusion d'amox sinon résultats faussés, ne pas prélever sur un mid ou un picc line**

Taux sanguin d'amoxicilline (Tube rouge sec) à réaliser sur un bilan du matin (en même temps que la cristallurie) **ionogramme sanguin, créatinine, albumine** si non faite auparavant

URINES : sur les **urines fraîches du matin**

1. **Pot sec bien rempli : laboratoire de bactériologie** → 
Recherche de cristallurie

Si patient sondé : vider la poche de recueil, **clamper** pendant 4 heures avant le prélèvement

2. **Tube sec : laboratoire de biochimie** → 

Mesure du pH
Densité urinaire

Effectuer ce même bilan (SANG + URINES) en cas d'insuffisance aiguë et/ou d'hématurie et/ou d'effet indésirable neurologique.

Effectuer le bilan SANG 24h après chaque changement de posologie d'amox.

Si Problème pour le J1, J4 ou J7 : re-prescrire le bilan au lendemain

MERCI



NOTICE D'INFORMATION

Taux résiduel sanguin d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, pendant la première semaine de traitement : variabilité intra- et interindividuelle, facteurs associés au surdosage et à l'apparition d'effets indésirables.

- **Promoteur**
C.H.U. de Clermont-Ferrand
58 Rue de Montalembert
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

- **Investigateur coordonnateur :**
Dr Vidal Magali, PH, service de maladies infectieuses et tropicales
CHU Gabriel Montpied. 63000 Clermont-Ferrand
04.73.754.931

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude clinique intitulée "MAX-AMOX", car vous êtes actuellement traité par Amoxicilline, qui est l'antibiotique le plus prescrit en France. Avant de décider de participer à cette étude, il est important pour vous de comprendre les raisons de sa réalisation, l'utilisation des informations recueillies, ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire consciencieusement les informations suivantes. Si toutefois certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin référent. Vous disposez d'un délai de réflexion d'un jour à partir du début de votre traitement pour décider si vous souhaitez participer ou non à l'étude.

Pourquoi cette étude ?

L'amoxicilline administrée à forte dose par voie intra veineuse (perfusion continue ou perfusion itérative) est utilisée dans le traitement de plusieurs infections. Les effets indésirables de cet antibiotique dépendent de la dose administrée, et peuvent toucher notamment le rein et le système nerveux.

Récemment, le nombre de cristalluries (présence de cristaux dans les urines, qui peut conduire à une insuffisance rénale aiguë) sous amoxicilline rapportés aux centres de pharmacovigilance a augmenté, ayant conduit l'Agence du Médicament (ANSM) à recommander le dosage d'amoxicilline présent dans le sang au cours de la première semaine de traitement. Cependant, il n'existe pas de normes pour les résultats de ce dosage.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le dosage d'amoxicilline présent dans le sang au cours de la première semaine de traitement.

Nous souhaitons également étudier s'il existe une relation entre le taux d'amoxicilline retrouvé dans le sang et les éventuels effets secondaires. Les deux modes de perfusion (perfusion itérative ou continue) seront également comparés.

L'objectif poursuivi est ainsi de mieux connaître et dépister les effets indésirables provoqués par l'amoxicilline utilisée à forte posologie, dans le but de les limiter.

Déroulement de l'étude :

Cette étude consiste à réaliser les examens suivants :

- Prélèvement de sang de 7 ml, pour doser le taux d'amoxicilline présent dans le sang. Dans la mesure du possible, ce tube de sang supplémentaire sera prélevé lors d'une prise de sang prévu dans votre prise en charge médicale habituelle
- Recueil des urines du matin pour rechercher notamment une cristallurie

Ces examens seront répétés trois fois :

- Le lendemain ou le surlendemain du début de votre traitement par amoxicilline (J1 ou J2)
- 4 jours après le début de votre traitement (J4)
- Et 7 jours après le début de votre traitement (J7)

Ces examens pourront également être répétés dans les cas suivants :

- Apparition d'effets indésirables potentiellement dus à l'amoxicilline
- Changement de posologie du traitement par amoxicilline

Durée de participation :

La durée de participation à cette étude est de 15 jours à compter du début du traitement par amoxicilline, afin de pouvoir suivre votre évolution clinique, biologique et infectieuse (notamment d'éventuels effets indésirables).

Bénéfices et risques de l'étude :

Les bénéfices prévisibles vous concernant sont :

- Le dépistage précoce d'une cristallurie, avec possibilité pour le médecin d'adapter la posologie de votre traitement,
- Une modification de traitement (baisse de posologie) en cas de dégradation de la fonction rénale.

Concernant la collectivité, les bénéfices prévisibles sont une meilleure connaissance de la survenue du surdosage et des effets indésirables de l'amoxicilline et la possibilité d'anticiper ces effets en adaptant la posologie du traitement chez certains patients à risque de surdosage, dont le profil sera défini dans l'étude.

Les risques prévisibles sont les complications habituelles d'un prélèvement sanguin périphérique à type d'hématomes. Mais, dans la mesure du possible, ce prélèvement sera couplé à celui prévu pour votre prise en charge médicale.

Les autres risques sont des conséquences du traitement et non des risques liés à l'étude : effets indésirables connus de l'amoxicilline mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (allergie, troubles digestifs, cristallurie...).

Participation simultanée à une autre recherche :

La participation simultanée à une autre étude clinique est permise, sauf si elle interfère avec les objectifs de cette recherche. Il n'y a pas de période d'exclusion définie dans le cadre de cette étude à la fin de votre participation.

Frais engendrés :

Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de cette maladie.

Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale, et ne pas être placé sous sauvegarde de justice.

Assurance :

Le CHU de Clermont-Ferrand, qui organise cette recherche en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la société d'assurances Biomedicinsure (contrat n°0840718730010). Dans le cas où votre état de santé serait altéré du fait de votre participation à l'étude, conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, vous seriez en droit de recevoir des dédommagements dans le cadre de ce contrat d'assurance spécifique.

Ethique et réglementation :

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 8 octobre 2019 ainsi que l'autorisation préalable de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé.

Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Protection de vos données personnelles :

Dans le cadre de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand est responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel. Ce traitement informatique a pour but d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Le fondement juridique, au regard de l'article 6 du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) est l'intérêt légitime du CHU de Clermont-Ferrand, en tant qu'établissement de santé Hospitalo-Universitaire à vocation de recherche, à mettre en œuvre le traitement de données médicales à des fins de recherche scientifique (article 9.2 du RGPD).

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie nécessaires pour la recherche seront transmises au Promoteur, ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger (la protection des données, quel que soit le pays, sera identique à la protection des données dans l'Union Européenne).

Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du CHU de Clermont Ferrand.

Les données seront conservées au minimum 15 ans après la fin de la recherche, selon les dispositions légales en vigueur.

Conformément aux dispositions de la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Conformément à l'article 17.3 du RGPD, les données recueillies préalablement au retrait du consentement, le cas échéant, ne pourront pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement de vos données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données : CHU de Clermont-Ferrand – Direction de la Qualité – Gestion des Risques et Droits des Usagers – 58 rue Montalembert – 63003 Clermont-Ferrand cedex 1 (ou dpd@chu-clermontferrand.fr)

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la CNIL par courrier.

Autres informations utiles :

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. De plus vous pouvez exercer à tout moment votre droit de retrait de cette recherche. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne modifiera pas la qualité des soins qui vous sont prodigués. Vous pouvez demander à tout moment des explications complémentaires sur l'étude à l'équipe soignante.

Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse sanguin sera nécessairement effectué au préalable, les femmes enceintes ne pouvant pas être incluses dans l'étude.

Par ailleurs, vous pourrez être tenu informé des résultats globaux de cette recherche à la fin de l'étude.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin investigateur, il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le document préparé à cet effet.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE
RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE**

Taux résiduel sanguin d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, pendant la première semaine de traitement : variabilité intra- et interindividuelle, facteurs associés au surdosage et à l'apparition d'effets indésirables.

Investigateur coordonnateur :

Dr Vidal Magali, PH, service de maladies infectieuses et tropicales
CHU Gabriel Montpied. 63000 Clermont-Ferrand
04.73.754.931

Je déclare :

- que le Docteur (*nom, prénom, téléphone*) m'a proposé de participer à l'étude sus nommée,
- qu'il m'a expliqué en détail le protocole,
- qu'il m'a notamment fait connaître :
 - l'objectif, la méthode et la durée de l'étude
 - les contraintes et les risques potentiels encourus
 - mon droit de refuser de participer et en cas de désaccord de retirer mon consentement à tout moment
 - mon obligation d'inscription à un régime de sécurité sociale
 - que, si je le souhaite, à son terme, je serais informé(e) par le médecin investigateur de ses résultats globaux
 - que je ne serais pas autorisé(e) à participer à d'autres études cliniques pendant une durée de 8 jours si les modalités de participation à ces études sont susceptibles de compromettre les objectifs de cette étude.
 - que le Comité de Protection des Personnes Ile de France IV a émis un avis favorable en date du 8 octobre 2019
 - que l'ANSM a délivré une autorisation pour cette étude.
 - que dans le cadre de cette étude le promoteur, le CHU de Clermont-Ferrand, a souscrit à une assurance couvrant cette recherche ([Biomedicinsure \(contrat n°0840718730010\)](#)).
- que j'ai répondu en toute bonne foi aux questions concernant mon état de santé et ma participation à d'autres études,
- que je ne suis pas placé sous sauvegarde de justice.

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur sont traitées confidentiellement. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme. J'ai bien noté que les droits d'accès, de rectification, d'opposition et de limitation du traitement des données prévus par la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée s'exercent à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité ou du délégué de protection des données du promoteur dont les coordonnées sont mentionnées dans la note d'information qui m'a été remise.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche impliquant la personne humaine dans les conditions précisées dans la notice d'information et le formulaire de consentement.

Nom et prénom du patient :

.....

Date :...../...../.....

Signature

Nom de l'investigateur :

.....

Date :...../...../.....

Signature :

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE RECHERCHE
IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE**

Taux résiduel sanguin d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, pendant la première semaine de traitement : variabilité intra- et interindividuelle, facteurs associés au surdosage et à l'apparition d'effets indésirables.

Investigateur coordonnateur :

Dr Vidal Magali, PH, service de maladies infectieuses et tropicales
CHU Gabriel Montpied. 63000 Clermont-Ferrand
04.73.754.931

Je déclare :

- que le Docteur (*nom, prénom, téléphone*) m'a proposé de participer à l'étude sus nommée,
- qu'il m'a expliqué en détail le protocole,
- qu'il m'a notamment fait connaître :
 - l'objectif, la méthode et la durée de l'étude
 - les contraintes et les risques potentiels encourus
 - mon droit de refuser de participer et en cas de désaccord de retirer mon consentement à tout moment
 - mon obligation d'inscription à un régime de sécurité sociale
 - que, si je le souhaite, à son terme, je serais informé(e) par le médecin investigateur de ses résultats globaux
 - que je ne serais pas autorisé(e) à participer à d'autres études cliniques pendant une durée de 8 jours si les modalités de participation à ces études sont susceptibles de compromettre les objectifs de cette étude.
 - que le Comité de Protection des Personnes Ile de France IV a émis un avis favorable en date du 8 octobre 2019
 - que l'ANSM a délivré une autorisation pour cette étude.
 - que dans le cadre de cette étude le promoteur, le CHU de Clermont-Ferrand, a souscrit à une assurance couvrant cette recherche ([Biomedicinsure \(contrat n°0840718730010\)](#)).
- que j'ai répondu en toute bonne foi aux questions concernant mon état de santé et ma participation à d'autres études,
- que je ne suis pas placé sous sauvegarde de justice.

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur sont traitées confidentiellement. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme. J'ai bien noté que les droits d'accès, de rectification, d'opposition et de limitation du traitement des données prévus par la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée s'exercent à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité ou du délégué de protection des données du promoteur dont les coordonnées sont mentionnées dans la note d'information qui m'a été remise.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche impliquant la personne humaine dans les conditions précisées dans la notice d'information et le formulaire de consentement.

Nom et prénom du patient :

.....

Date :...../...../.....

Signature

Nom de l'investigateur :

.....

Date :...../...../.....

Signature :

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

Taux sanguin d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, pendant la première semaine de traitement : variabilité intra- et interindividuelle, facteurs associés au surdosage et à l'apparition d'effets indésirables. Etude « Max-Amox ».

CONTEXTE

L'amoxicilline est un antibiotique utilisé à hautes doses dans le traitement d'infections sévères (endocardites, ostéo-articulaires, neuro-méningées). Il est responsable d'effets indésirables principalement neurologiques et rénaux (insuffisance rénale aigue, cristallurie). Depuis 2018, l'ANSM recommande à forte dose de réaliser un dosage résiduel de l'amoxicilline sérique afin d'en adapter la posologie. L'objectif de taux résiduel est de 4 à 10 fois la concentration minimale inhibitrice mais il n'existe pas de cible thérapeutique précise.

OBJECTIF

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la distribution des taux d'amoxicilline chez les patients traités par forte dose, au cours de la première semaine de traitement. Les objectifs secondaires sont, au cours des deux premières semaines, de mettre en évidence des facteurs associés à l'apparition d'effets indésirables rénaux et neurologiques.

METHODE

L'étude « MAX-AMOX » est une étude clinique de pharmacologie de phase IV de mesures pharmacocinétiques, et d'évaluation biologique de la tolérance. C'est une étude de cohorte de suivi longitudinal, multicentrique avec deux centres d'inclusion. Les patients recevaient l'amoxicilline de manière discontinue ou continue et bénéficiaient d'un suivi biologique durant les 7 premiers jours, et d'un suivi clinique durant 15 jours.

RESULTATS

Entre décembre 2019 et juin 2024, 70 patients ont été inclus en administration discontinue et 52 patients en administration continue. Le dosage des taux d'amoxicilline mettait en évidence une grande variabilité intra- et interindividuelle. Les taux sanguins étaient plus hauts en administration continue avec une moyenne de 54.7mg/L, contre 30.4mg/L en discontinu. Plus de 88% des patients avaient un taux sanguin au-dessus 10 fois la CMI. Il n'y avait pas de différence significative de cristallurie et d'insuffisance rénale aigue entre les deux groupes. La cristallurie était statistiquement associée à un pH urinaire bas.

CONCLUSION

La grande variabilité intra- et interindividuelle des taux sanguins d'amoxicilline, en administration discontinue ou continue, rend complexe le suivi des patients traités à haute dose. Les taux sanguins d'amoxicilline étaient très hauts, particulièrement en continu. Les patients étaient majoritairement surdosés au regard de 10 fois la CMI. Le pH urinaire pourrait être un marqueur sûr pour la prévention de la cristallurie et de l'insuffisance rénale aigue.

Mots-clés :

- Amoxicilline
- Insuffisance rénale aigue
- Effet indésirable médicamenteux
- Cristallurie
- Pharmacocinétique
- Pharmacoépidémiologie