

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Camille GAND

Née le 07/07/1996 à Melun (77)

TITRE

Administration continue de l'amoxicilline comme stratégie de prévention de la néphropathie cristalline au cours du traitement de l'endocardite infectieuse à *Streptococcus* ou *Enterococcus spp.* – étude de cohorte multicentrique avec score de propension.

Présentée et soutenue publiquement le **22 avril 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Adrien LEMAIGNEN, Maladies Infectieuses et Tropicales, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Bénédicte SAUTENET-BIGOT, Thérapeutique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Pharmacologie Clinique, PH, CHU –Tours

Docteur Olivier LE TILLY, Pharmacologie Médicale, AHU, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur François COUSTILLÈRES, Maladies infectieuses et Tropicales, PH, CHU –Tours

RÉSUMÉ

Introduction : La néphropathie cristalline induite par l'amoxicilline (NCIA) est une complication grave pouvant survenir lors d'un traitement intraveineux à fortes doses (AMX IVFD). Certaines données suggèrent que la cristallisation de l'amoxicilline (AMX) pourrait être liée à un effet dépendant du pic de concentration. Récemment, notre centre a promu la perfusion continue d'AMX comme stratégie de prévention de la NCIA, en particulier chez les patients à haut risque recevant un traitement prolongé pour une endocardite infectieuse (EI).

Objectif : Comparer le taux de survenue de NCIA selon l'administration discontinue (AD) ou continue (AC) de l'AMX IVFD chez les patients traités pour une EI à *Streptococcus/Enterococcus spp.*

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective multicentrique au sein de trois CHU (Angers, Rennes et Tours). Tous les patients majeurs (>18 ans) traités par AMX IVFD au moins 10 jours et suivis jusqu'à la fin du traitement étaient incluables. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une NCIA, définie après relecture en comité dédié des dossiers de patients ayant présenté une IRA KDIGO2. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'IRA toutes causes confondues, la mortalité à 30 et 90 jours, les autres effets secondaires fréquents de l'AMX et la première valeur de la concentration résiduelle plasmatique. Les analyses statistiques ont été réalisées par appariement avec score de propension.

Résultats : Nous avons inclus 364 patients, dont 201 (55,2%) en AD et 163 (44,8%) en AC. Une IRA KDIGO2 est survenue chez 66 patients dans l'ensemble de la cohorte, et une suspicion de NCIA a été confirmée pour 28 (42,4%) d'entre eux, dont 25/201 (12,4%) patients en AD et 3/163 patients en AC (1,8%, OR=18,6, IC95[5,47 ; 119,80], p=0,0001). L'IRA KDIGO2 toutes causes confondues était plus fréquente chez les patients en AD (22,9% vs 12,3%, OR=2,31,

IC95[1,36 ; 4,00], $p=0,002$). Les autres paramètres n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Conclusion : La perfusion continue de l'AMX IVFD réduit considérablement le risque de NCIA chez les patients traités pour une EI, et devrait faire partie intégrante de la stratégie de prévention pour les patients à haut risque.

MOTS CLÉS

Endocardite infectieuse

Amoxicilline

Administration continue

Administration discontinue

Insuffisance rénale aiguë

Néphropathie cristalline induite par l'amoxicilline

TITLE

Intravenous amoxicillin delivered by continuous infusion as prevention strategy for crystalline nephropathy in Streptococcal or Enterococcal endocarditis therapy – a multicentric cohort study with propensity score matching.

ABSTRACT

Introduction: Amoxicillin-induced crystalline nephropathy (AICN) is a severe complication occurring under high intravenous amoxicillin doses (HIVAD). Previous data suggest that crystallization may be related to a peak-concentration dependant effect. Recently, our centre has promoted continuous infusion of AMX as a strategy to prevent AICN, especially for high-risk patients receiving prolonged treatment for infective endocarditis (IE).

Objective: To compare the occurrence rate of AICN between discontinuous (DA) or continuous (CA) AMX infusion among patients treated for IE caused by *Streptococcus* or *Enterococcus spp.*

Material and methods: We conducted a multicentre retrospective cohort study in 3 university hospitals (Angers, Rennes and Tours). All adult (>18 years) patients treated at least 10 days and followed-up until the end of treatment were included. The main endpoint was the occurrence of AICN, defined after review of all KDIGO2 AKI cases by a dedicated committee. Secondary endpoints included all causes AKI, 30- and 90-day mortality, other common AMX side effects and first plasma trough concentration value. Statistics analyses were performed with propensity score matching.

Results: We included 364 patients, 201 (55.2%) in DA and 163 (44.8%) in CA arm. KDIGO2 AKI occurred in 66 patients in the whole cohort, and suspected NCIA was confirmed for 28 (42.4%) of them, including 25/201 (12.4%) DA and 3/163 CA patients (1.8%, OR=18.6, IC95[5.47; 119.80], p=0.0001). All causes KDIGO2 AKI was more frequent among DA patients (22.9% vs 12.3%, OR=2.31, IC95[1.36; 4.00], p=0.002). Other parameters were not different between the two arms.

Conclusion: HIVAD continuous infusion drastically reduced NCIA occurrence among IE treated patients and should be part of NCIA reduction strategy for high-risk patients.

KEY WORDS

Infectious endocarditis

Amoxicillin

Continuous administration

Discontinuous administration

Acute kidney insufficiency

Amoxicillin-induced crystalline nephropathy

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C.
COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P.
GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P.
LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM.
LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER
– J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN
– P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A.
SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédéric.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie

LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention SAINT-MARTIN Pauline
MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL MathildeCancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR DianeBiophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-MarieAnatomie et cytologie pathologiques
GARGOT ThomasPédopsychiatrie
GOUILLEUX ValérieImmunologie
HOARAU Cyrille.....Immunologie
KERVERREC Thibault.....Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique LEDUCQ
SophieDermatologie
LEJEUNE JulienHématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....Médecine d'urgence
PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET NoémieHématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....Bactériologie
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique VAYNE
Caroline.....Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
BLANC RomualdOrthophonie
EL AKIKI Carole.....Orthophonie
NICOGLOU Antonine.....Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT RomualdBiologie cellulaire
RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL AlainMédecine Générale
BARBEAU LudivineMédecine Générale
CHAMANT Christelle.....Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....Médecine Générale
MOLINA ValérieMédecine Générale
PAUTRAT MaximeMédecine Générale
PHILIPPE Laurence.....Médecine Générale
RUIZ ChristopheMédecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste || CORBINEAU Mathilde | Orthophoniste |
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes

de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Adrien, pour la chaleur avec laquelle tu nous accueilles en région Centre, et le soin que tu prends à prendre de nos nouvelles à tous. Parce que tu nous répètes sans cesse qu'il est temps d'y aller alors que tu restes encore et parfois plus tard que nous. Pour ce que tu nous apprends, les clés que tu nous transmettes, c'est promis je porte la parole de la PL avec l'aiguille atraumatique en dehors des murs du service. Merci de m'avoir fait confiance en tant que référente des internes, de m'avoir fait découvrir la politique et la vision de l'hôpital, des ARS et de la région Centre Val de Loire, ce fut instructif ! Merci d'avoir aidé à monter mon projet de thèse et participé à la relecture. Merci pour ta maîtrise des statistiques ayant permis ces analyses et de présider mon jury.

Au Pr Bénédicte SAUTENET-BIGOT, pour l'intérêt que vous portez à ce projet de thèse et la conversation autour de celui-ci, pour votre participation au comité de relecture. Merci pour votre lecture de ce manuscrit, et d'être présente à ma soutenance.

Au Dr Annie-Pierre JONVILLE-BERA, pour la discussion autour de ce sujet de thèse, merci pour votre disponibilité et pour votre participation à la revue des dossiers. Merci pour votre lecture de ce manuscrit, et d'être présente à ma soutenance.

Au Dr Olivier LE TILLY, d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse, malgré une participation à distance. Merci pour votre lecture de ce manuscrit.

François, pour m'avoir proposée ce sujet de thèse qui te tenait à cœur, et de lui avoir donné un cadre clair et précis. Tu fourmilles d'idées brillantes, et si lorsque l'on travaillait ensemble au début de mon internat, je n'avais pas le temps de toutes les noter et de les mettre en œuvre, je m'y suis appliquée pour ce travail de thèse. Chiche de recommencer le secteur d'hospitalisation. Merci pour ta disponibilité, pour ces réunions programmées et celles sur le chemin de l'internat pour débriefer de vive voix en quelques minutes et faire avancer nos problématiques. Merci pour ton aide et ton implication pour la revue des dossiers, c'était un temps que je n'avais pas vraiment appréhendé. Merci pour les statistiques, nombreuses relectures et reformulations sur tes soirées « une fois les enfants couchés ». Merci pour ta direction avec bienveillance et rigueur qui a permis de mener ce beau projet à son terme.

A tous ceux m'ayant aidée dans la réalisation de ce travail,

Aux ARCs du service de Maladies Infectieuses de Tours, Mohamed et Guillaume, merci pour votre aide précieuse sur le screening des patients tourangeaux.

Aux cadres de santé des services de Cardiologie et de Maladies infectieuses du CHU de Tours, Mmes LABOUTE et THEME, ainsi qu'aux professionnels de santé travaillant comme prestataires au domicile, pour leurs réponses sur le mode d'administration au domicile de l'amoxicilline.

Au service de Maladies Infectieuses de Rennes, et notamment au Pr Matthieu REVEST, qui a accepté l'inclusion des patients rennais, dont il m'a remis la liste avec le Dr Audrey LE BOT. Matthieu, merci aussi de m'avoir donnée les clés pour finaliser les inclusions en août 2024. Merci au Dr François BENEZIT pour son aide dans les locaux rennais à cette période, ainsi qu'au Dr Léa PICARD pour son accueil dans son bureau le temps de finir le recueil.

Au service de Maladies Infectieuses d'Angers et plus particulièrement au Pr Vincent DUBEE qui nous a ouvert les portes de son service. Aux étudiants de M1, les deux duos de choc, Amélie ARCHENault & Quentin LEMOINE, Mathilde EMOND & Antonin CHAUVEL, qui ont regardé les 235 dossiers angevins, réalisé toutes les inclusions pour les patients du CHU d'Angers et y sont retournés pour compléter les fiches pour la relecture. Un grand merci au Dr Pierre DANNEELS, pour la gestion et la coordination des inclusions angevines ; pour ses remarques, questions et idées toujours pertinentes qui ont élevé notre travail ; et pour ses réponses patientes à nos nombreuses demandes.

A l'ensemble du comité de revue des dossiers, au Pr Bénédicte SAUTENET-BIGOT, au Pr Jean Michel HALIMI, au Pr Adrien LEMAIGNEN, au Dr Annie-Pierre JONVILLE-BERA, merci d'avoir écouté et cru en notre projet, merci pour vos remarques pertinentes et pour votre disponibilité.

A Tristan, pour les quelques dossiers que tu as inclus sur Rennes, alors que tu étais en week-end et gentiment venu m'aider en attendant que je finisse mon astreinte et qu'on puisse filer vers la mer. Merci aussi pour ton aide à la remise en page de certains tableaux et de m'avoir supportée lors de mes remises en question.

Un grand merci Pops, pour ton aide précieuse sur les fiches de revue des patients rennais. Pour le temps que tu as passé à ouvrir les dossiers et la précision avec laquelle tu as complété ces fiches, tout cela sur ton temps personnel dans cette belle ville.

Table des matières

ABBREVIATIONS	17
I. INTRODUCTION	18
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	20
III. RÉSULTATS	24
IV. DISCUSSION	28
BIBLIOGRAPHIE	33
FIGURES	38
FIGURE 1 : FLOWCHART	38
FIGURE 2 : PYRAMIDE DES AGES	38
TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION INCLUE, ET DES GROUPES AD VS AC.	39
TABLEAU 2 : DESCRIPTION DES GROUPES AVEC ET SANS IRA KDIGO2.	41
FIGURE 3 : REPRESENTATION DES VARIABLES D'INTERET ANALYSEES EN MULTIVARIE SUR LE RISQUE D'IRA KDIGO2 (OR AVEC IC95).	42
TABLEAU 3 : CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL ET IRA KDIGO2 APRES ANALYSE DE SENSIBILITE (IPTW)	43
FIGURE 4 : COURBE DE SURVIE SANS IRA KDIGO DES PATIENTS HOSPITALISES. DONNEES CENSUREES AU JOUR DE SORTIE D'HOSPITALISATION.	43
FIGURE 5 : TAUX D'IRA SELON LE GRADE (KDIGO2 SANS KDIGO3 ET KDIGO3) EN FONCTION DU MODE D'ADMINISTRATION (AD OU AC).	44
FIGURE 6 : CLASSEMENT DES CAS D'IRA KDIGO2 SELON L'ETIOLOGIE (NCIA SUSPECTEE OU NON).	45
TABLEAU 4 : DESCRIPTION DES FACTEURS DE RISQUES ASSOCIES A LA SURVENUE D'UNE NCIA.	46
FIGURE 7 : REPRESENTATION DES VARIABLES D'INTERET ANALYSEES EN MULTIVARIE SUR LE RISQUE DE NCIA (OR AVEC IC95). ...	47
FIGURE 8 : TAUX D'IRA SELON L'ETIOLOGIE (NCIA SUSPECTEE OU NON) EN FONCTION DU MODE D'ADMINISTRATION (AD OU AC).	48
TABLEAU 5 : CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES SELON LE MODE D'ADMINISTRATION (AD OU AC).	48
FIGURE 9 : TAUX D'IRA KDIGO2 (A.) ET KDIGO3 (B.) SELON LE MODE D'ADMINISTRATION, AVEC DISTINCTION ENTRE POMPE VOLUMETRIQUE ET IVSE POUR LE MODE AC.	49
TABLEAU 6 : CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES SELON LE MODE D'ADMINISTRATION (AD, IVSE OU POMPE).	49
FIGURE 10 : PREMIER TAUX PLASMATIQUE SELON LE MODE D'ADMINISTRATION (AD, IVSE OU POMPE).	50
ANNEXES	51
ANNEXE 1 : CRITERES DE DUKE 2023 ⁽²⁶⁾ ADAPTES POUR LES BESOINS DE L'ETUDE	51
ANNEXE 2 : CRITERES DE VODOVAR DE 2018 ⁽¹⁷⁾ POUR LE DIAGNOSTIC DE NCIA	54
ANNEXE 3 : DEFINITION DE L'IRA SELON LES KDIGO 2012 ⁽²⁹⁾ , ADAPTEE POUR LES BESOINS DE L'ETUDE	54
ANNEXE 4 : AFFICHE D'INFORMATION POUR LA REALISATION DE L'ETUDE	55
ANNEXE 5 : CARACTERISTIQUES GENERALES PATIENTS INCLUS VS NON INCLUS.	56
ANNEXE 6 : CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS INCLUS DANS CHACUN DES 3 CENTRES	57
ANNEXE 7 : DISTRIBUTION DES VARIABLES APRES PONDERATION PAR L'INVERSE DE LA PROBABILITE DE TRAITEMENT.	59
ANNEXE 8 : TAUX DE SURVENUE IRA KDIGO 2 ET 3 SELON LE MODE D'ADMINISTRATION ET LE CENTRE D'INCLUSION	60

ANNEXE 9 : TAUX D'IRA KDIGO2 (BLEU) ET 3 (VERT) PAR ANNEE ET PAR CENTRE D'INCLUSION. LES CAMEMBERTS	
REPRESENTENT LES MODES D'ADMINISTRATION EN PROPORTION PAR ANNEE.	60
SIGNATURES	61
RÉSUMÉ	62

ABBREVIATIONS

AC : administration continue

AD : administration discontinue

AMX IVFD : amoxicilline intra-veineuse à fortes doses

AMX : amoxicilline

ANSM : Agence Nationale de Santé et du Médicament

ARA2 : anti-hypertenseur de type antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMI : concentration minimale inhibitrice

DAI : défibrillateur automatique implantable

DFG : débit de filtration glomérulaire ; CKD EPI : selon l'équation du *Chronic Kidney Disease*

– *Epidemiology Collaboration*

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

EI : endocardite infectieuse

GPR : Guide de Prescription et Rein

IEC : anti-hypertenseur de type inhibiteur d'enzyme de conversion

IRA : insuffisance rénale aiguë

IV : intra-veineux (-euse)

KDIGO : selon les recommandations du *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

NaCl : sodium chlorure 0,9% en perfusion intra-veineuse

NCIA : néphropathie cristalline induite par l'amoxicilline

PCI : produit de contraste iodé

PM : pace-maker

PV : pharmacovigilance

I. INTRODUCTION

Bien que l'amoxicilline (AMX) par voie intraveineuse (IV) à forte dose (100-200mg/kg/j, AMX IVFD) reste le traitement initial de référence des endocardites infectieuses (EI) à *Streptococcus* et *Enterococcus spp* sensibles (ESC 2023 ^(1,2)), sa toxicité rénale peut être limitante lors du traitement des infections sévères.

Depuis 2010, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance français ont signalé une incidence accrue de néphropathie cristalline induite par l'AMX (NCIA) ⁽³⁻⁵⁾. L'expertise de 2017 de l'Agence Nationale de Santé et du Médicament (ANSM) la confirme, avec une augmentation drastique de l'incidence de l'événement pour l'amoxicilline sodique IV (8,7/10⁵ patients-année traités avant 2010 versus 124/10⁵ après 2010)⁽⁶⁾. Les raisons de ce phénomène ne sont pas formellement établies : des cas ont été décrits avec les produits distribués par l'ensemble des titulaires pharmaceutiques de l'Autorisation de Mise sur le Marché pour la spécialité. L'enquête des sites de production réalisée par l'ANSM (2016) n'a pas établi de modification de la composition, du procédé de fabrication ni du conditionnement du produit. L'hypothèse soulevée est une augmentation du taux de recours spontané aux dispositifs de pharmacovigilance (PV), associée à une majoration des doses d'AMX IV prescrites. Les plus fortes posologies préconisées en France comparativement à d'autres pays européens pour le traitement des infections sévères pourraient expliquer la quasi-focalisation du problème sur le seul territoire français ⁽⁷⁻¹¹⁾.

L'amoxicilline est excrétée majoritairement (90%) par sécrétion tubulaire rénale, sa cristallisation est secondaire à une sursaturation des concentrations urinaires, associée à une réduction de sa solubilité à pH acide ^(12,13). Bien que non démontrées à ce jour, la déplétion

hydrosodée excessive et l'augmentation de la filtration glomérulaire sont susceptibles de favoriser la NCIA, en influençant directement les concentrations tubulaires. Garnier *et al.* (2020) ont rapporté un taux de survenue de NCIA de 4,5% sur une cohorte de patients traités par AMX IVFD entre 2015 et 2017, avec un délai médian de 5,5 jours ⁽⁹⁾, et le sexe féminin était le seul facteur de risque identifié dans cette étude. Bien que plusieurs paramètres (pH urinaire acide, co-administration d'inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC)) influencent la fréquence de cristallurie cytologique, sa recherche systématique fait débat car elle est fréquente (24%) chez les patients traités, y compris en l'absence d'altération de la fonction rénale ^(11,12,14,15). De fait, l'absence de facteur prédictif pertinent rend complexe les stratégies de prévention ⁽¹⁶⁾.

L'hypothèse d'une influence des modalités d'administration de l'AMX IVFD sur le risque de NCIA est soutenue par plusieurs arguments, suggérant un effet dépendant du pic de concentration : l'absence de NCIA en cas d'administration *per os* de l'AMX, l'incidence supérieure pour des doses unitaires élevées (4g IV), sa correction dans les centres ayant modifié leur pratique en limitant les doses unitaires à 2g, l'absence de récurrence de NCIA lors de ré-administration avec diminution du débit de perfusion ^(4,6,10,17). Le centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours a expérimenté une incidence élevée de NCIA parmi les patients traités par AMX IVFD, malgré la conformation aux règles de bon usage rappelées par l'ANSM en 2018 (respect du schéma posologique, bonne hydratation, alcalinisation des urines, recours au dosage plasmatique)⁽¹⁶⁾. En l'absence de recommandation préférentielle sur le mode d'administration⁽²⁾, les équipes tendent à promouvoir depuis 2021 l'administration de l'AMX IVFD en perfusion continue sur pompe volumétrique ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Cette stratégie semble s'accompagner d'une nette régression de l'incidence des NCIA.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente de l'EI, affectant 18% des patients selon le registre EURO-ENDO⁽²¹⁾, et jusqu'à 36-65% selon les critères larges de plusieurs études monocentriques rétrospectives⁽²²⁻²⁵⁾. Malgré une étiologie variée et l'origine souvent multifactorielle, les composantes iatrogéniques sont très représentées. Les patients traités par AMX IVFD sont particulièrement exposés au risque de NCIA en raison d'un cumul fréquent de facteurs de risque : âge avancé, hypoperfusion rénale, co-médications à risque, acidification des urines sous diurétiques, posologie élevée d'AMX IV^(11,16,22).

L'objectif principal de l'étude est de comparer le taux de NCIA selon le mode d'administration, discontinu (AD) ou continu (AC), de l'AMX IVFD, dans une population ciblée de patients traités pour une EI à *Streptococcus* ou *Enterococcus spp.*

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective multicentrique au sein des CHU d'Angers, Rennes et Tours. Les dossiers ont été identifiés *via* les bases médico-administratives mises à jour pour les besoins de l'étude. L'extraction des données médicales nécessaires a été réalisée anonymement par l'investigateur principal ou l'un des co-investigateurs.

Les critères d'inclusion étaient : patient majeur (>18 ans) **(1)**, hospitalisé entre le 01/01/2017 et le 31/12/2022 **(2)** pour une EI sur valve native ou prothétique ou sur dispositif intracardiaque (PM/DAI) à *Streptococcus* ou *Enterococcus spp* certaine selon les critères de Duke-ISCIVD 2023⁽²⁶⁾ adaptés pour les besoins de l'étude (Annexe 1) **(3)**, et traités par AMX IVFD ($\geq 100\text{mg/kg/24h}$, posologie adaptée à la fonction rénale selon le guide GPR), conformément aux recommandations internationales, avec une durée minimale prévisible de

10 jours (effective ou arrêt précoce pour néphrotoxicité, inclusion possible des patients de l'étude RODEO⁽²⁷⁾ quel que soit le bras). Les patients décédés sans IRA avant J10 n'étaient pas inclus **(4)**.

Les critères de non inclusion étaient : opposition du patient au traitement des données **(1)**, insuffisance rénale chronique préterminale avec DFG<15 mL/min (CKD EPI 2021⁽²⁸⁾) ou suppléance de la fonction rénale (dialyse) préalables à l'infection **(2)**, absence de dosage de créatininémie hospitalière pré thérapeutique **(3)**, patient quittant le centre avant la fin du traitement par AMX IVFD sans donnée de suivi de la créatininémie au décours **(4)**, modification du mode d'administration hospitalier au-delà de 72h après l'initiation de l'AMX IVFD ou avant si survenue d'une IRA dans les 24h suivant le changement **(5)**. Toutefois, les patients traités en AD hospitalière pendant au moins 10 jours pouvaient être inclus dans le bras AD malgré une sortie possible en hospitalisation à domicile avec poursuite de l'AMX IVFD en AC, afin d'éviter un biais de sélection sur les patients en AD. Dans tous les autres cas, le patient était inclus dans le bras selon le mode d'administration final ou en cours au moment de l'IRA KDIGO2.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une NCIA. En l'absence de modalité consensuelle, les critères de Vodovar *et al.* (2018)⁽¹⁷⁾ ([Annexe 2](#)) ont été admis pour définir la NCIA, et investigués pour tout patient présentant une IRA KDIGO2 (critères KDIGO⁽²⁹⁾ adaptés pour les besoins de l'étude – [Annexe 3](#)). Si ces critères étaient absents, les cas ont été secondairement classés selon l'avis éventuel d'un expert local (néphrologue, centre de PV local) au moment de l'IRA. Enfin, les dossiers non classés étaient soumis dans un troisième temps à l'avis d'un comité dédié, en aveugle sur le mode d'administration (AD/AC), et composé de deux néphrologues et d'un infectiologue universitaires, ainsi que d'un membre

de l'unité de PV appartenant au même centre que l'investigateur principal. A l'issue de cette relecture, les cas étaient ainsi classés en NCIA probable (diagnostic le plus probable), exclue (au moins un diagnostic différentiel plus probable) ou possible (le diagnostic de NCIA était envisagé, mais la hiérarchisation par rapport aux diagnostic différentiels était impossible). Les cas de NCIA retenus lors des deux premières étapes (classés d'emblée comme probable), ainsi que les NCIA classées probables ou possibles par le comité expert étaient retenus dans la définition du critère de jugement principal (NCIA suspectée).

Les critères de jugement secondaires étaient : l'incidence d'une IRA KDIGO2 toute cause confondue, la mortalité à J30 et J90, la fréquence des autres effets indésirables fréquents de l'AMX IVFD (encéphalopathie, décompensation cardiaque), le taux d'arrêt de l'AMX IVFD pour effet indésirable, et le premier taux résiduel (réalisé au moins 48h après l'initiation d'AMX IVFD, données censurées pour les valeurs obtenues le jour ou après la survenue d'une IRA KDIGO2).

Les valeurs de créatininémie ont été suivies jusqu'à 5 jours après l'arrêt de l'AMX IVFD, et censurées sur la durée correspondant au mode d'administration initial en cas de changement dans les 72 premières heures. Les données ciblant les facteurs à l'étude sur le risque de NCIA ont été censurées au jour de survenue d'une IRA KDIGO2. Pour les patients développant une IRA, une altération persistante de la fonction rénale était définie par un chiffre de créatininémie égal ou supérieur à 130% de la valeur initiale (J0 AMX IVFD) à 3 mois.

Nous avons conduit une analyse statistique univariée des différentes variables selon leur nature et distribution (Student ou Wilcoxon pour les variables numériques, Fisher ou Chi2

pour les variables catégorielles, méthode de Kaplan Meier pour une analyse en survie). Concernant le critère IRA KDIGO2 et le critère de jugement principal (NCIA), nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique intégrant les variables avec une valeur de $p < 0,2$ et un choix du modèle définitif pour maximiser le critère d'Akaike par une approche pas à pas descendante. Les données manquantes des variables d'intérêt ont été imputées en fonction de leur quantité : pour les variables comprenant moins de 5% de données manquantes, les valeurs ont été imputées par la moyenne des observations, pour les variables comprenant plus de 10% de données manquantes, les valeurs ont été estimées par imputation multiples par équation chaînée. Une analyse de sensibilité a été conduite en prenant en compte le score de propension par pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (IPTW) : un score de propension à recevoir le traitement de manière continue ou discontinue a été calculé par régression logistique multivariée en prenant en compte les variables disponibles avant la décision de traitement, la distribution des variables après pondération a été vérifiée pour s'assurer d'une distribution équilibrée des caractéristiques, puis l'analyse du critère de jugement principal a été réalisée par régression logistique quasibinomiale pondérée par l'inverse des estimations pour chaque patient. Sur la base d'une incidence attendue de NCIA de 10% en AD et 2% en AC, nous avons estimé que 408 (192/216) inclusions étaient nécessaires pour obtenir un pouvoir statistique suffisant (risque $\alpha=5\%$, $\beta=80\%$). S'agissant d'une étude rétrospective, l'ensemble des patients satisfaisant aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été inclus.

Le protocole de l'étude a été approuvé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Une convention a été établie entre le CHRU de Tours et les autres centres participants. L'étude ne faisant pas intervenir la personne humaine (MR-004, hors loi Jardé),

l'accord du Comité de Protection des Personnes n'a pas été requis. L'information écrite concernant la réalisation de l'étude a été affichée dans chacun des centres (Annexe 4) pour rechercher la non-opposition de chacun des patients avant inclusion.

III. RÉSULTATS

Parmi les 1164 cas analysés, 544 présentaient les critères d'inclusion et 364 (66,9%) ont finalement été inclus (Figure 1). La population d'étude était âgée de 71,3 ans en moyenne (Figure 2), majoritairement (73,4%) masculine, majoritairement (68,1%) infectée à *Streptococcus spp* et présentait une EI sur valve prothétique dans 37,6% des cas. Au total, 33,8% des patients ont bénéficié d'une chirurgie de remplacement valvulaire, et la plupart (89,0%) ont reçu simultanément à l'AMX d'autres traitements néphrotoxiques (Tableau 1) (comparaison à la population non-incluse en Annexe 5 ; détail par centre des patients inclus en Annexe 6).

Parmi les patients inclus, 201 (55,2%) patients ont été traités en AD et 163 (44,8%) en AC. Leurs caractéristiques sont présentées Tableau 1 : comparativement aux patients en AD, ceux en AC provenaient majoritairement de Rennes (87,1% vs 0,5%), étaient plus souvent admis en service d'infectiologie (95,1% vs 63,2%), plus souvent opérés (39,9% vs 28,9%), et recevaient des doses quotidiennes d'AMX IVFD plus faibles (dose quotidienne finale : 10,0 g/24h vs 11,3 g/24h). Ils bénéficiaient plus souvent (96,3% vs 24,9%) et plus précocement (4,1 vs 12,1 jours) d'un dosage plasmatique de l'AMX. Ils étaient plus souvent traités en bithérapie avec la gentamicine (49,7% vs 32,3%) et moins souvent avec la ceftriaxone (16,0% vs 36,8%). Ils recevaient moins souvent une injection de produit de contraste iodé (PCI, 42,9% vs 61,7%). L'AMX IVFD était administrée à Rennes en IVSE (concentration moyenne : 67,3 mg/ml ; 3

changements/jour) et sous pompe volumétrique à Angers et Tours (concentration moyenne : 28,2 mg/mL ; 2-3 changements/jour). Pour 39 patients en AD, un relai en AC a été réalisé en sortie d'hospitalisation, dans un délai de 21,0 [7-41] jours après l'initiation de l'AMX IVFD.

Pendant la durée du traitement, 66 (18,1%) patients ont présenté une IRA KDIGO2 (valeur de créatininémie multipliée par 4,2 en moyenne [1,5-11,2]). Elle survenait dans un délai moyen de 13,9 jours [2-43] après l'initiation de l'AMX, et progressait vers un stade KDIGO3 dans 42 (63,6%) cas. La survenue d'une IRA KDIGO2 était corrélée à la mortalité à J30 (OR=6,23, $p<0,001$) et J90 (OR=6,83, $p<0,001$), et à l'arrêt précoce de l'antibiothérapie par AMX IVFD (OR=23,11, $p<0,0001$). Les caractéristiques associées à la survenue d'une IRA KDIGO2 étaient : un âge élevé (OR=1,04, IC95[1,01 ; 1,07], $p=0,01$), l'administration de PCI (OR=1,88, IC95[1,01 ; 3,55], $p=0,048$), et d'amines vasopressives (OR=2,10, IC95[1,07 ; 4,20], $p=0,03$). Parmi les facteurs protecteurs, on retrouve une localisation monovalvulaire (OR=0,43, IC95[0,20 ; 0,97], $p=0,04$) et une créatininémie élevée à J0 (OR=0,990, IC95[0,980 ; 0,998], $p=0,02$) ([Tableau 2](#) et [Figure 3](#)).

L'administration discontinuée de l'AMX IVFD était un facteur favorisant en univarié ($p=0,01$), non retrouvé sur l'analyse multivariée (OR=1,78, IC95[0,96 ; 3,37], $p=0,07$). Après analyse de sensibilité avec score de propension (IPTW), pour lequel les variables sont globalement comparables ([Annexe 7](#)), l'administration discontinuée de l'AMX IVFD est associée à la survenue d'une IRA KDIGO2 (OR=2,31, IC95[1,36 ; 4,00], $p=0,002$) ([Tableau 3](#)). La [Figure 4](#) montre les courbes de survie sans IRA KDIGO2 selon le mode d'administration AD ou AC.

Au total, 46/201 (22,9%) des patients en AD et 20/163 (12,3%) des patients en AC présentaient une IRA KDIGO2 pendant la durée du traitement, mais seules les IRA évoluant

vers le stade KDIGO3 étaient prévenues par l'AMX IVFD en AC ([Figure 5](#)). La répartition des cas selon les centres et par année est représentée en [Annexes 8 et 9](#).

Les dossiers des 66 patients avec IRA KDIGO2 ont été revus et leur classement selon la probabilité de NCIA est résumé [Figure 6](#). Un seul dossier (1,5%) a pu être classé en raison de la présence de l'ensemble des critères de Vodovar 2018⁽¹⁷⁾, et 11 (16,7%) ont pu être catégorisés selon l'avis d'un référent local au moment de l'IRA (7 par un néphrologue, 4 par un membre de la PV). Les autres dossiers (54 ; 81,8%) ont été revus en comité dédié, et ont été classés comme NCIA probable dans 7 cas, possible dans 12 cas, et exclue dans 35 cas. Au total, une NCIA était suspectée pour 28 (42,4%) patients, soit une incidence de 7,7% sur l'ensemble de la population. Ces patients étaient âgés de 75,2 (36-93) ans en moyenne, majoritairement (64,3%) de sexe masculin, présentaient un DFG pré-thérapeutique à 75,6 mL/min en moyenne, et 4 (15,3%) avaient une insuffisance rénale chronique préexistante (DFG<60mL/min entre J0 et M-3). L'IRA KDIGO2 survenait dans un délai moyen de 14,4 [2-43] jours, et s'aggravait jusqu'à KDIGO3 pour 23 (82,1%) patients, dans un délai moyen de 0,4 [0-2] jours. Au total, 2 (7,1%) d'entre eux ont nécessité une épuration extra-rénale, et 3 (10,7%) ont gardé une altération de la fonction rénale (données manquantes pour 2 patients). La survenue d'une NCIA était associée à la mortalité à J30 (25,0% vs 6,5% ; OR=4,76 ; p=0,002) et J90 (26,9% vs 8,3% ; OR=4,08 ; p=0,006), mais n'était pas différente de celle des patients présentant une IRA KDIGO2 d'origine autre qu'une NCIA (respectivement 26,1% et 34,8% à J30 et J90, p>0,1). La survenue d'une NCIA était associée à un arrêt prématuré de l'AMX IVFD pour effet indésirable (82,1% vs 5,7%, p<0,0001, traitement non arrêté avant le décès pour 4 patients). Seul un patient a été retraité par AMX IV au cours du même épisode infectieux, et aucun par AMX oral (vs 54/336 soit 16,1% parmi les patients NCIA-) ([Tableau 4](#)).

La survenue d'une NCIA était corrélée à l'administration discontinuée de l'AMX IVFD (12,4% en AD vs 1,8% en AC, OR=5,71 IC95[1,90 ; 24,60], p=0,006), et à l'injection de PCI (OR=2,68 IC95[1,10 ; 7,13], p=0,04). Un traitement par IEC/ARA2 était associé à une diminution du risque (OR=0,35, IC95[0,12 ; 0,87], p=0,03). Tous (100%) les patients présentant une NCIA probable étaient dans le bras AD (Tableau 4, Figure 7). Après analyse de sensibilité avec score de propension (IPTW), l'administration discontinuée de l'AMX IVFD reste associée à la survenue d'une NCIA (OR=18,6, IC95[5,47 ; 119,80], p=0,0001) (Tableau 3).

L'administration en AC ne prévenait pas les IRA KDIGO2 autres que les NCIA suspectées (10,5% en AD vs 10,5% en AC, OR=1,11 ; p>0,1) ; (Figure 8).

Le Tableau 5 résume les résultats selon les critères secondaires de l'étude. L'administration en AC était associée à une probabilité plus faible d'arrêt prématuré de l'AMX IVFD pour toxicité (3,7% vs 17,9%, OR=0,18, p<0,001). Aucune autre différence n'était constatée entre les deux bras.

A visée exploratoire, une analyse en sous-groupe a comparé les critères de jugement de l'étude pour les patients recevant l'AIVFD en AC selon l'administration en pompe volumétrique ou IVSE (Figure 9, Tableau 6). Les patients perfusés sous pompe volumétrique développaient plus fréquemment une décompensation cardiaque sous traitement que les patients en AD (OR=3,03, p=0,03), mais sans différence significative comparé à l'ensemble des patients sans pompe volumétrique (AD ou IVSE ; OR=2,23, p>0,1). La Figure 10 montre la répartition des dosages selon les objectifs de valeurs résiduelles (40-80mg/L) : il n'y avait pas de différence sur la proportion de valeurs dans la cible thérapeutique selon les 3 modes d'administration (p>0,1). Les patients traités en IVSE étaient plus souvent sous-exposés

(56,5%) comparativement aux autres modes d'administration (36,4% en AD ; 43,8% sous pompe), mais présentaient également des doses initiales d'AMX IVFD plus faibles (10,5g/24h vs 11,0g/24h en AD et 11,6g/24h sous pompe). Pour les patients infectés à *Streptococcus spp.*, toutes les valeurs de résiduelle étaient au moins 50 fois supérieure à la CMI, quel que soit le mode d'administration ([51-5450], données disponibles pour 111 patients).

IV. DISCUSSION

Bien que les deux modalités soient positionnées de façon égale dans les recommandations^(1,2), l'administration continue de l'AMX IVFD diminuait drastiquement le risque de survenue de NCIA dans notre étude chez les patients traités pour une EI. La NCIA grevait sévèrement le pronostic des patients qui la développaient, avec une mortalité à J30 multipliée par 4.

Le taux de NCIA (7,7%) était supérieur à celui retrouvé antérieurement par Garnier *et al.* (2020) chez des patients traités par AMX IVFD pour des infections diverses (4,5%)⁽⁹⁾. Cette différence peut s'expliquer par la sélection volontaire d'une population très à risque dans notre travail, et qui en raison de l'infection traitée (EI) cumulait un âge moyen avancé, un traitement prolongé, et de nombreuses co-médications. Nous avons opté pour une catégorisation prudente en NCIA suspectée, pouvant occasionner une augmentation de l'estimation. Toutefois, la proportion d'IRA KDIGO2 évitée en AC (-10,6%) est superposable à la différence de NCIA constatée dans les deux bras (-10,6%), validant *a posteriori* notre méthodologie de catégorisation, qui était en aveugle sur le mode d'administration. Garnier *et al.* ne retrouvaient pas d'influence du mode d'administration de l'AMX IVFD sur le risque de NCIA, mais il s'agissait d'un objectif secondaire de cette étude. Nous avons réalisé un travail

dédié au sein d'une population jugée à haut risque, avec une méthodologie spécifique pour répondre à cette question, qui excluait notamment les patients ayant changé de mode d'administration après 48h. Nos résultats étayaient l'hypothèse pharmacologique d'un effet concentration au pic-dépendant. La mortalité associée à la NCIA (25%) était très supérieure à celle établie antérieurement (0-2%)⁽⁶⁾, la complication précipitant les patients les plus fragiles au cours d'un épisode infectieux sévère. Le délai de survenue d'une NCIA pouvait être long (43 jours), une surveillance étroite reste donc de mise pendant toute la durée du traitement.

L'administration de PCI était le seul cofacteur associé au risque de NCIA. Le sexe n'influait pas significativement le risque, et notre étude manque possiblement de puissance statistique pour détecter un effet lié à l'âge au sein de notre population majoritairement âgée. Un traitement par IEC/ARA2 était protecteur, alors que les IEC ont déjà été retrouvés comme facteur de risque de cristallurie ⁽¹¹⁾. Dans notre étude, nous n'avons pas distingué IEC et ARA2, il est possible que ces deux classes jouent un rôle physiopathologique différent. Leur indication, en contexte d'hypertension artérielle, peut également faire intervenir des biais de confusion. La dose quotidienne d'AMX IVFD n'impactait pas sur le risque, mais il y avait possiblement trop peu de variabilité inter-individuelle dans notre population pour évaluer pertinemment ce paramètre (66,5% à 12g/24h initialement). L'adaptation de dose était souvent tardive, sans bénéfice attendu sur la réduction du risque. L'état de déshydratation des patients ne pouvait pas être fiablement colligé, alors qu'il constitue probablement un facteur de risque important de NCIA. En l'absence d'autre facteur de risque bien identifié, ces résultats sous-tendent que la prévention doit essentiellement être axée sur l'administration continue de l'AMX IVFD.

Un seul dossier a pu être classé selon les critères de Vodovar 2018⁽¹⁷⁾, qui semblent moins appropriés dans le contexte d’EI où les diagnostics différentiels sont multiples (sepsis, glomérulonéphrite post-infectieuse, déshydratation, syndrome cardio-rénal, post-opératoire, iatrogénique). Certains d’entre eux (administration de PCI) constituent également des facteurs favorisant de NCIA, amenant à une complexité diagnostique supplémentaire. La mise à jour pragmatique de ces critères proposée en 2024⁽³⁰⁾ est donc bienvenue, mais la distinction entre NCIA et néphropathie immuno-allergique reste chronologiquement et sémiologiquement difficile. Dans notre étude, plus de la moitié des IRA sous AMX IVFD n’étaient pas liées à une NCIA. Il nous semble donc important de ne pas porter ce diagnostic par excès, au risque de priver le patient d’une option thérapeutique de premier choix, notamment pour *Enterococcus spp.* En cas d’IRA, il est probablement possible de suspendre temporairement l’AMX IVFD, de mettre en place les examens paracliniques à orientation étiologique (échographie rénale, ECBU, recherche de cristallurie, évaluation des néphrotoxiques, échographie cardiaque), et de réévaluer la stratégie thérapeutique à 48 heures. L’éventualité d’un rechallenge pour les patients qui ont fait une NCIA possible ou probable, après correction des facteurs favorisants (déshydratation, co-médications) reste à évaluer.

Le bénéfice pharmacocinétique d’une administration prolongée des bêtalactamines est bien soutenu sur le plan bibliographique, avec une concordance clinique dans certaines situations, dont sont exclus à ce jour les EI ⁽³¹⁾. La démonstration d’un bénéfice en termes de tolérance est quant à elle originale, car peu d’études ont évalué cet aspect. L’administration en AC réduisait significativement l’incidence des IRA les plus graves (KDIGO3), cohérente avec le mode de présentation explosif des NCIA, avec une tendance à une mortalité réduite. L’AC

revêt d'autres avantages, telle que l'économie de temps paramédical (préparation/administration 2-3 fois par jour au lieu de 6), et un bénéfice écologique (réduction des déchets et de l'impact carbone)⁽³²⁾. Enfin, la très nette diminution du risque de NCIA en AC permettrait de réduire la surveillance des paramètres associés au risque, tel que la mesure régulière du pH urinaire.

Notre étude présente plusieurs points forts. Il s'agit de la première description d'incidence de la NCIA spécifique aux patients traités pour une EI. Elle apporte une validation clinique à des hypothèses pharmacologiques expérimentales. L'inclusion d'un grand nombre de patients, le caractère multicentrique, le faible nombre de données manquantes, l'aveugle sur le mode d'administration lors de la catégorisation des cas sont des critères de robustesse méthodologique. Elle présente également des limites, inhérentes à son caractère rétrospectif avec notamment la possibilité d'un biais de classement lié aux imprécisions des données médicales (notamment sur les effets indésirables répertoriés, décompensation cardiaque et encéphalopathie). Deuxièmement, le bras AC était porté en grande partie par un seul centre, et l'effet centre n'a été que partiellement corrigé par l'analyse multivariée. Troisièmement, nos résultats ne sont pas à ce stade extrapolable aux situations en dehors de la prise en charge des EI en CHU.

Notre étude ne permet pas d'exclure un risque majoré de décompensation cardiaque avec la pompe volumétrique, possiblement expliqué par l'apport salin excessif (NaCl 600mL/24h à 12g/24h)⁽¹⁸⁻²⁰⁾. De façon notable, l'administration IVSE de l'AMX IVFD n'apparaît pas dans les recommandations nationales, en raison d'un risque d'instabilité de l'amoxicilline à trop forte concentration dans la seringue de polypropylène⁽³³⁾. Les patients en IVSE étaient

plus fréquemment sous-dosés, mais présentaient aussi une dose quotidienne initiale plus faible. Bien que nous n'ayons pas conduit d'analyse d'efficacité, l'absence de différence de mortalité tend à montrer que cette modalité d'administration est envisageable, et que les objectifs de concentrations plasmatiques (40-80mg/L) sont possiblement surévalués. Ceci nécessiterait d'être analysé au cours d'une étude dédiée comparant l'efficacité et la tolérance des deux modes (pompe vs IVSE) dans le traitement des EI. Si les trois centres d'inclusion ont fini par abandonner l'AD en fin d'étude, un état des lieux évaluant les modalités d'administration (AD, IVSE ou pompe) sur l'ensemble des établissements publics du grand-Ouest et du territoire français serait une autre perspective envisageable de ce travail à court termes.

En conclusion, l'administration continue de l'AMX IVFD réduit très significativement le risque de NCIA chez les patients traités pour une EI, et devrait faire partie intégrante de la stratégie de prévention lors des traitements à forte doses d'AMX IV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Delgado V, Ajmone Marsan N, De Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 14 oct 2023;44(39):3948-4042.
2. Le Moing V, Bonnet É, Cattoir V, Chirouze C, Deconinck L, Duval X, et al. Antibiotic therapy and prophylaxis of infective endocarditis – A SPILF-AEPEI position statement on the ESC 2023 guidelines. *Infect Dis Now*. 1 févr 2025;55(1):105011.
3. Thomas L, Le Beller C, Trenque T, Michot J, Zenut M, Letavernier E, et al. Amoxicillin-induced crystal nephropathy: A nationwide French pharmacovigilance databases study. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2020;86(11):2256-65.
4. Pharmacovigilance - Notre journal d'information [Internet]. [cité 16 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/notre-journal-dinformation.html>
5. ANSM [Internet]. [cité 16 déc 2023]. Synthèses d'inspection des médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection/syntheses-dinspection-des-medicaments>
6. ANSM. Rapport_Enquete-CTPV-12-09-2017_Cristallurie-Amoxicilline-Sodique.pdf. 2017.
7. Zeller V, Puyraimond-Zemmour D, Sené T, Lidove O, Meyssonier V, Ziza JM. Amoxicillin Crystalluria, an Emerging Complication with an Old and Well-Known Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2016;60(5):3248.
8. Pulcini C, ESGAP AMOXDOSE working group. Amoxicillin dosing recommendations are very different in European countries: a cross-sectional survey. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2017;23(6):414-5.
9. Garnier AS, 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*. 27 juin 2020;9(7):2022.

10. Mousseaux C, Rafat C, Letavernier E, Frochot V, Kerroumi Y, Zeller V, et al. Acute Kidney Injury After High Doses of Amoxicillin. *Kidney Int Rep*. mars 2021;6(3):830-4.

11. 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*. mars 2022;45:101340.

12. Sjövall J, Westerlund D, Alván G. Renal excretion of intravenously infused amoxycillin and ampicillin. *Br J Clin Pharmacol*. févr 1985;19(2):191-201.

13. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. févr 2018;78(2):163-201.

14. 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*. 1 sept 2019;15(5):335-6.

15. Jamme M, Oliver L, Ternacle J, Lepeule R, Moussafeur A, Haymann JP, et al. Amoxicillin crystalluria is associated with acute kidney injury in patients treated for acute infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 27 sept 2021;36(10):1955-8.

16. ANSM [Internet]. [cité 30 nov 2023]. Actualité - Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-du-bon-usage-de-lamoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries>

17. 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.* 23 févr 2018;62(3):e01630-17.

18. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect.* juill 2016;46(5):242-68.

19. Diamantis S, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R. Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Infect Dis Now.* 1 févr 2021;51(1):14-38.

20. Ourghanlian C, d'Huart E, Longuet P, Boisson M, Bruneel F, Cabelguenne D, et al. Intravenous administration of antibiotics by prolonged and continuous infusion. *Infect Dis Now.* 1 févr 2025;55(1):105018.

21. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 [cité 2 janv 2024];40(39). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/248182>

22. Ritchie BM, Hirning BA, Stevens CA, Cohen SA, DeGrado JR. Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. *J Chemother Florence Italy.* oct 2017;29(5):292-8.

23. Ortiz-Soriano V, Donaldson K, Du G, Li Y, Lambert J, Cleland D, et al. Incidence and Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Infective Endocarditis. *J Clin Med.* 27 juin 2019;8(7):927.

24. Gagneux-Brunon A, Pouvaret A, Maillard N, Berthelot P, Lutz MF, Cazorla C, et al. Acute kidney injury in infective endocarditis: A retrospective analysis. *Med Mal Infect.* oct 2019;49(7):527-33.

25. Von Tokarski F, Lemaignan A, Portais A, Fauchier L, Hennekinne F, Sautenet B, et al. Risk factors and outcomes of early acute kidney injury in infective endocarditis: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. oct 2020;99:421-7.
26. Fowler V, Durack D, Selton-Suty C, Athan E, Bayer A, Chamis A, et al. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 4 mai 2023;
27. Lemaignan A, Bernard L, Tattevin P, Bru JP, Duval X, Hoen B, et al. Oral switch versus standard intravenous antibiotic therapy in left-sided endocarditis due to susceptible staphylococci, streptococci or enterococci (RODEO): a protocol for two open-label randomised controlled trials. *BMJ Open*. 14 juill 2020;10(7):e033540.
28. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 1 févr 2022;79(2):268-288.e1.
29. Notice. *Kidney Int Suppl*. mars 2012;2(1):1.
30. Vodovar D, Mousseaux C, Daudon M, Jamme M, Letavernier E. Amoxicillin crystalluria and amoxicillin-induced crystal nephropathy: a narrative review. *Kidney Int*. oct 2024;S0085253824007312.
31. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 27 août 2024;332(8):638-48.
32. Dr Laine et Dr Le Clech. Impact environnemental de deux modalités de perfusion d'antibiotiques : analyse de cycle de vie de la perfusion continue vs intermittente. 2024;
33. Toutes les thèses > Lê Pho Viet Anh Diane [Internet]. [cité 22 févr 2025]. Disponible

sur: https://syntheses.univ-rennes1.fr/search-theses/thematic-search.html?menuKey=theses&submenuKey=authors&id=le_pho_viet_anh_diane

FIGURES

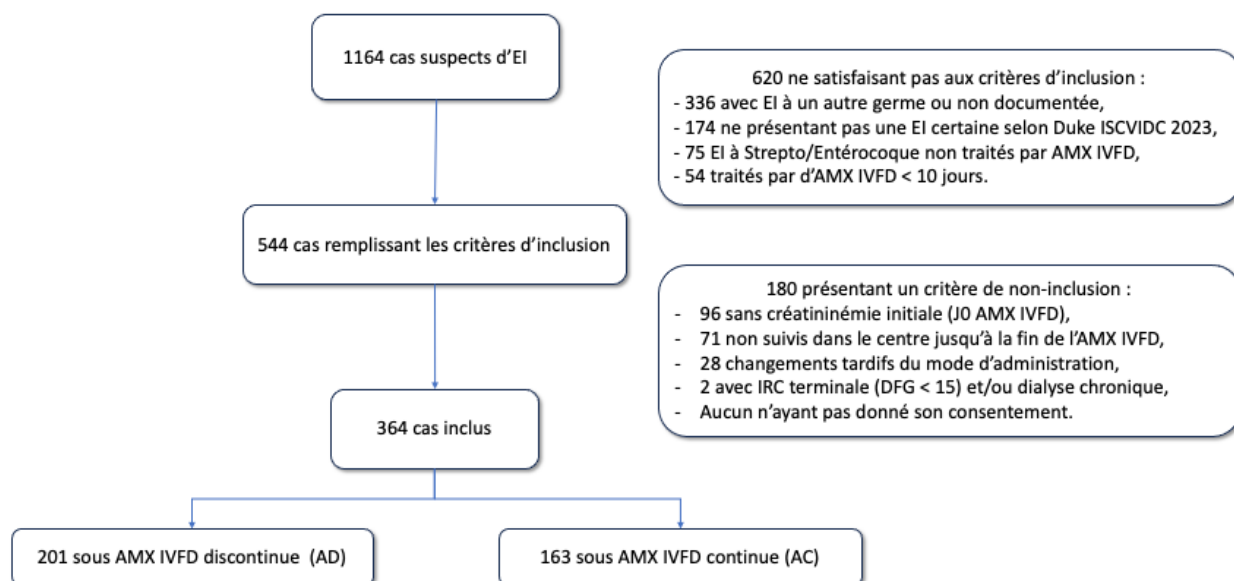


Figure 1 : Flowchart

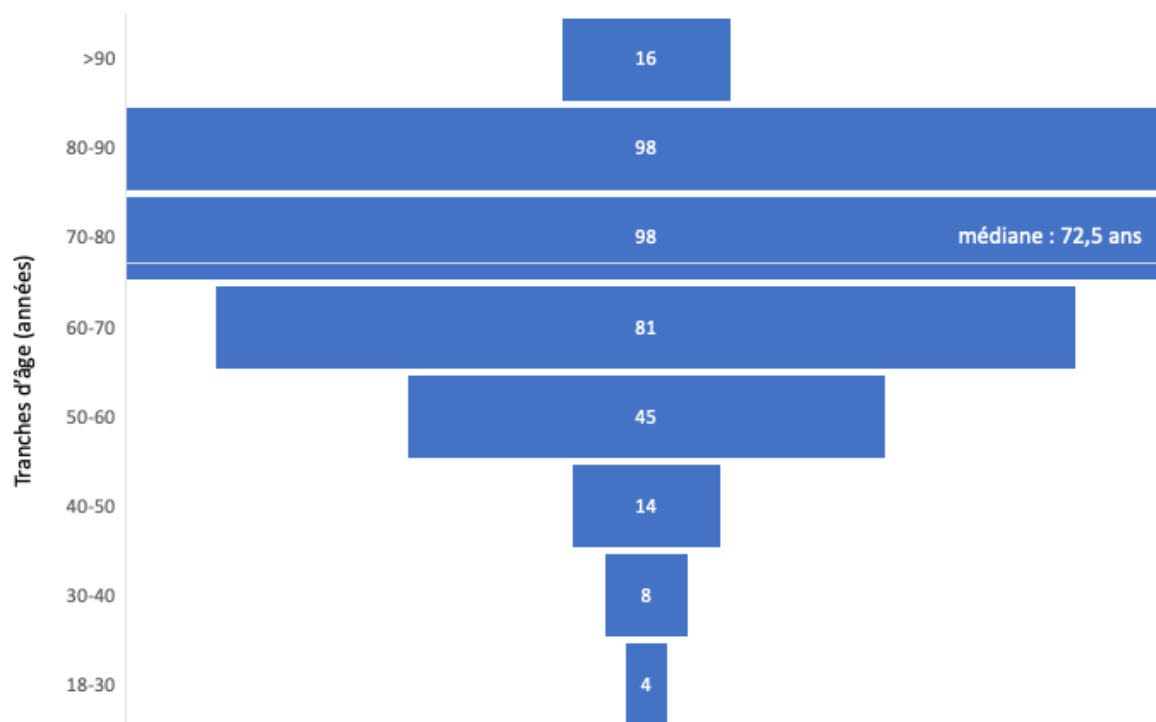


Figure 2 : Pyramide des âges

Tableau 1 : Caractéristiques de la population incluse, et des groupes AD vs AC.

Variables quantitatives données en moyenne (écart-type), variables qualitatives en pourcentage, [données manquantes].

	AD (N=201)	AC (N=163)	Inclus (N=364)
Données démographiques :			
Sexe masculin	146 (72,6)	121 (74,2)	267 (73,4)
Age (en années)	72,1 (14,1)	70,3 (13,2)	71,3 (13,7)
Centre d'inclusion			
Angers	96 (47,8)	8 (4,9)	104 (28,6)
Rennes	1 (0,5)	142 (87,1)	143 (39,3)
Tours	104 (51,7)	13 (8,0)	117 (32,1)
Service d'hospitalisation (au moins un séjour)			
Maladies infectieuses	127 (63,2)	155 (95,1)	282 (77,5)
Cardiologie	108 (53,7)	31 (19,0)	139 (38,1)
Réanimation	77 (38,3)	77 (47,2)	154 (42,3)
Autres	108 (53,7)	58 (35,6)	166 (45,6)
Durée de séjour (jours)	33,3 (25,9)	29,3 (20,3)	31,5 (23,6)
Antécédents			
Diabète	50 (24,9)	30 (18,4)	80 (22,0)
HTA	122 (60,7)	86 (52,8)	208 (57,1)
Localisation valvulaire			
Aortique	99 (49,3)	88 (54,0)	187 (51,4)
Mitrale	58 (28,9)	37 (22,7)	95 (26,1)
Autre	5 (2,5)	6 (3,7)	11 (3,0)
Non localisée	18 (9,0)	10 (6,1)	28 (7,7)
Monovalvulaire	180 (89,6)	141 (86,5)	321 (88,2)
Valve prothétique	74 (36,8)	63 (38,7)	137 (37,6)
Dispositif intra-cardiaque (PM / DAI)	38 (18,9)	25 (15,3)	63 (17,3)
Au moins un embole	86 (42,8)	87 (53,4)	173 (47,5)
Embole rénal	15 (7,5)	9 (5,5)	24 (6,6)

	AD (N=201)	AC (N=163)	Inclus (N=364)
<u>Données microbiologiques :</u>			
<i>Streptococcus spp.</i>	128 (63,7)	120 (73,6)	248 (68,1)
Non groupable	53 (26,4)	54 (33,1)	107 (29,4)
Groupe C (<i>bovis</i>)	42 (20,9)	35 (21,5)	77 (21,2)
Autres	32 (15,9)	30 (18,4)	62 (17,0)
Non spécifié	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (0,5)
<i>Enterococcus spp.</i>	73 (36,3)	43 (26,4)	116 (31,9)
<i>E. faecalis</i>	66 (32,8)	42 (25,8)	108 (29,7)
<i>E. faecium</i> (AMX sensible)	2 (1,0)	1 (0,6)	3 (0,8)
Autres	5 (2,5)	0 (0,0)	5 (1,4)
<u>Données thérapeutiques :</u>			
Créatinine J0 AMX IVFD ($\mu\text{mol/L}$)	89,6 (41,2)	97,3 (48,6)	93,0 (44,8)
Chirurgie valvulaire	58 (28,9)	65 (39,9)	123 (33,8)
<u>Co-médications néphrotoxiques</u>			
Amines vasopressives	65 (32,3)	66 (40,5)	131 (36,0)
IEC / ARA2	76 (37,8)	62 (38,0)	138 (37,9)
Diurétiques de l'anse	124 (61,7)	95 (58,3)	219 (60,2)
Aminosides	65 (32,3)	81 (49,7)	146 (40,1)
Vancomycine	8 (4,0)	7 (4,3)	15 (4,1)
Injection de produit de contraste iodé	124 (61,7)	70 (42,9)	194 (53,3)
Au moins 1 néphrotoxique	179 (89,1)	145 (89,0)	324 (89,0)
Bithérapie avec Ceftriaxone	74 (36,8)	26 (16,0)	100 (27,5)
<u>Données pharmacologiques :</u>			
Durée totale AMX IVFD (jours)	29,9 (14,8)	35,3 (12,5)	32,3 (14,1)
Changement précoce (<48h) mode d'administration	35 (17,4)	16 (9,8)	51 (14,0)
Relais AC à la sortie d'hospitalisation	39 (19,4)	0 (0,0)	39 (10,7)
Au moins un changement de la dose quotidienne	47 (23,4) – [0]	97 (59,5) – [1]	144 (39,6) – [1]
Dose quotidienne initiale (g)	11,5 (2,1)	10,9 (2,0)	10,7 (2,81)
Délai changement de dose (jours)	7,9 (7,4)	10,5 (8,7)	9,7 (8,4)
Dose quotidienne finale (g)	11,3 (2,2)	10,0 (3,0)	10,7 (3,0)
Relais AMX per os	30 (14,9)	24 (14,7)	54 (14,8)

Tableau 2 : Description des groupes avec et sans IRA KDIGO2.

Variables quantitatives données en moyenne (écart-type), variables qualitatives en pourcentage, [données manquantes].

	IRA KDIGO2- N=298	IRA KDIGO2+ N=66	Univarié p=	Multivarié OR=[IC95]	p=
<u>Données démographiques :</u>					
Sexe masculin	222 (74,5)	45 (68,2)	>0,1	-	-
Age (en années)	70,1 (14,2)	73,7 (10,9)	>0,1	1,04 [1,01 ; 1,07]	0,01
<u>Antécédents</u>					
Diabète	58 (19,5)	22 (33,3)	0,02	1,83 [0,95 ; 3,45]	0,06
HTA	160 (53,7)	48 (72,7)	0,007	1,91 [1,00 ; 3,74]	0,05
<u>Localisation valvulaire</u>					
Aortique	155 (52,0)	32 (48,5)	>0,1	-	-
Mitrale	80 (26,8)	15 (22,7)			
Autre	11 (3,7)	0 (0,0)			
Non localisée	23 (7,7)	5 (7,6)			
Monovalvulaire	269 (90,3)	52 (78,8)	0,06	0,43 [0,20 ; 0,97]	0,04
Valve prothétique	117 (39,3) – [6]	20 (30,3) – [1]	>0,1	-	-
Dispositif intra-cardiaque (PM / DAI)	52 (17,4)	11 (16,7)	>0,1	-	-
Au moins un embole	136 (45,6)	37 (56,1)	>0,1	-	-
Embole rénal	18 (6,0)	6 (9,1)	>0,1	-	-
<u>Données microbiologiques :</u>					
<i>Streptococcus spp.</i>	205 (68,8)	43 (65,2)	>0,1	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	92 (31,2)	23 (34,8)			
<u>Données thérapeutiques :</u>					
Chirurgie valvulaire	96 (32,2)	27 (40,9)	>0,1	-	-
Créatinine J0 AMX IVFD (μmol/l)	95.3 (46,3)	82.9 (35,5)	0,03	0,990 [0,980 ; 0,998]	0,02

	IRA KDIGO2- (N=298)	IRA KDIGO2+ (N=66)	Univarié p=	Multivarié OR=[IC95]	p=
<u>Co-médications néphrotoxiques</u>					
Amines vasopressives	102 (34,2)	29 (43,9)	>0,1	2,10 [1,07 ; 4,20]	0,03
IEC / ARA2	113 (37,9)	25 (37,9)	>0,1	-	-
Diurétiques de l'anse	173 (58,1)	46 (69,7)	>0,1	-	-
Aminosides	123 (41,3)	23 (34,8)	>0,1	-	-
Vancomycine	13 (4,4)	2 (3,0)	>0,1	-	-
Injection de PCI	150 (50,3)	44 (66,7)	0,02	1,88 [1,01 ; 3,55]	0,048
≥ 1 néphrotoxique	262 (87,9)	62 (93,9)	>0,1	-	-
Bithérapie avec Ceftriaxone	79 (26,5)	21 (31,8)	>0,1	-	-
<u>AMX IVFD</u>					
AC	143 (48,0)	20 (30,3)			
AD	155 (52,0)	46 (69,7)	0,01	1,78 [0,96 ; 3,37]	0,07
<u>Données pharmacologiques :</u>					
Dose quotidienne initiale (g)	10.7 (2,7)	10.8 (3,1)	>0,1	-	-
AD dose unitaire (en g)	2.1 (0,4)	2.2 (0,5)	>0,1	-	-
AD espacement doses (en heures)	4.5 (1,1)	5.0 (1,5)	>0,1	-	-

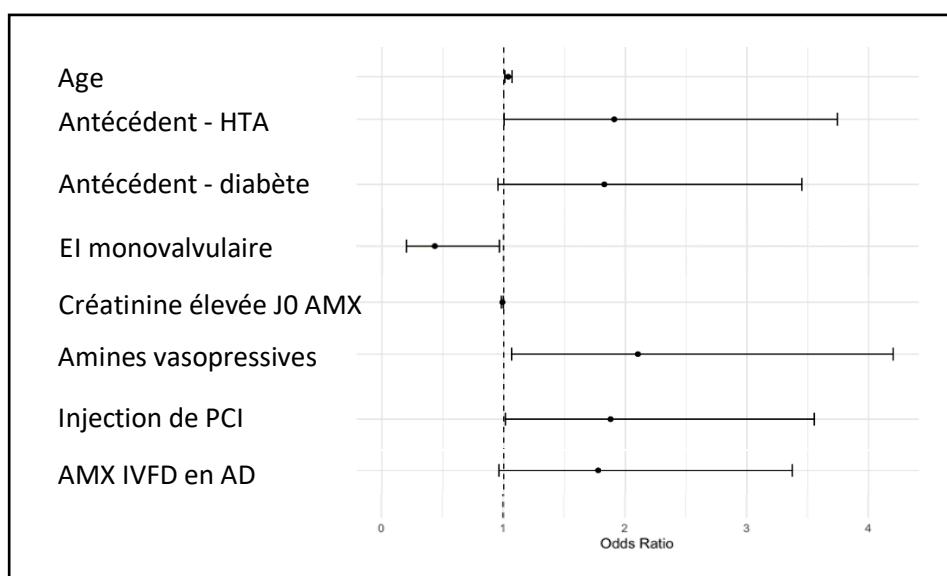


Figure 3 : Représentation des variables d'intérêt analysées en multivarié sur le risque d'IRA KDIGO2 (OR avec IC95).

Tableau 3 : Critère de jugement principal et IRA KDIGO2 après analyse de sensibilité

(IPTW)

AD	Avant score de propension			Après score de propension		
	p=	OR=	IC95%	p=	OR=	IC95%
IRA KDIGO 2	0,07	1,78	[0,96 ; 3,37]	0,002	2,31	[1,36 ; 4,00]
NCIA	0,006	5,71	[1,90 ; 24,60]	0,0001	18,6	[5,47 ; 119,80]

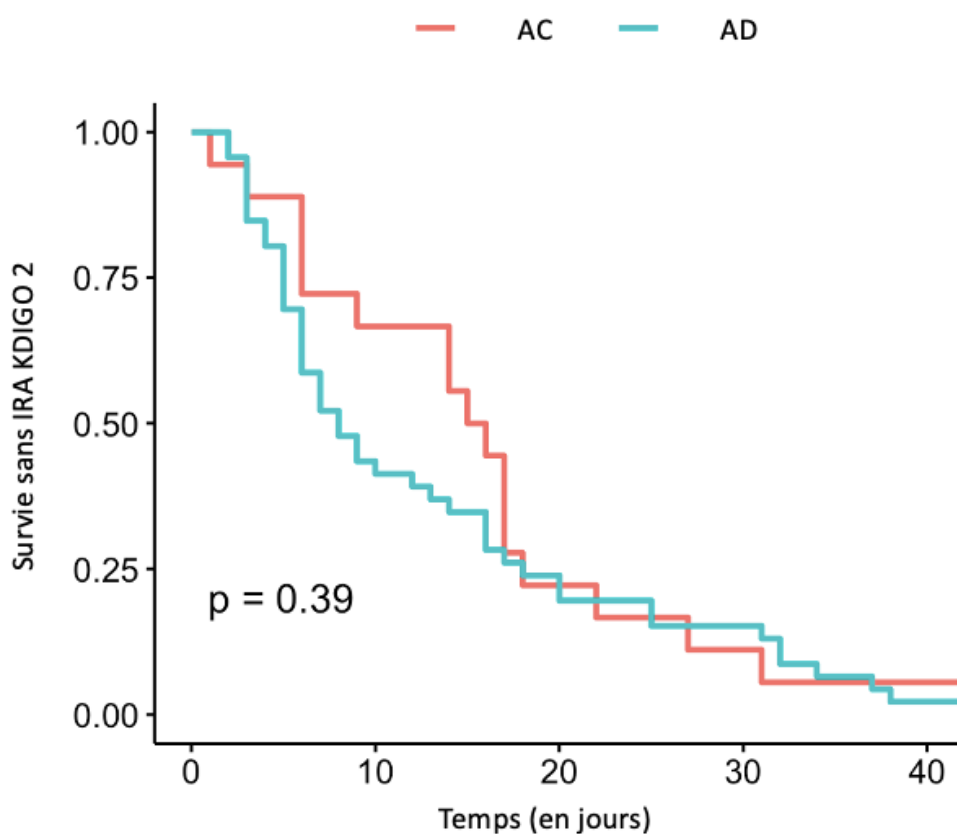


Figure 4 : Courbe de survie sans IRA KDIGO des patients hospitalisés. Données censurées au jour de sortie d'hospitalisation.

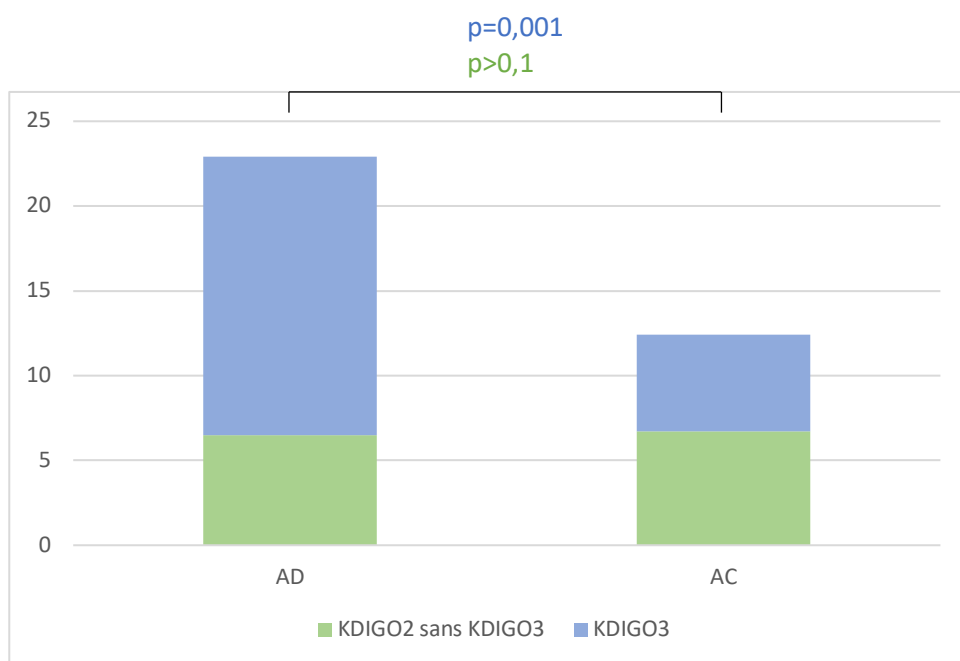


Figure 5 : Taux d'IRA selon le grade (KDIGO2 sans KDIGO3 et KDIGO3) en fonction du mode d'administration (AD ou AC).

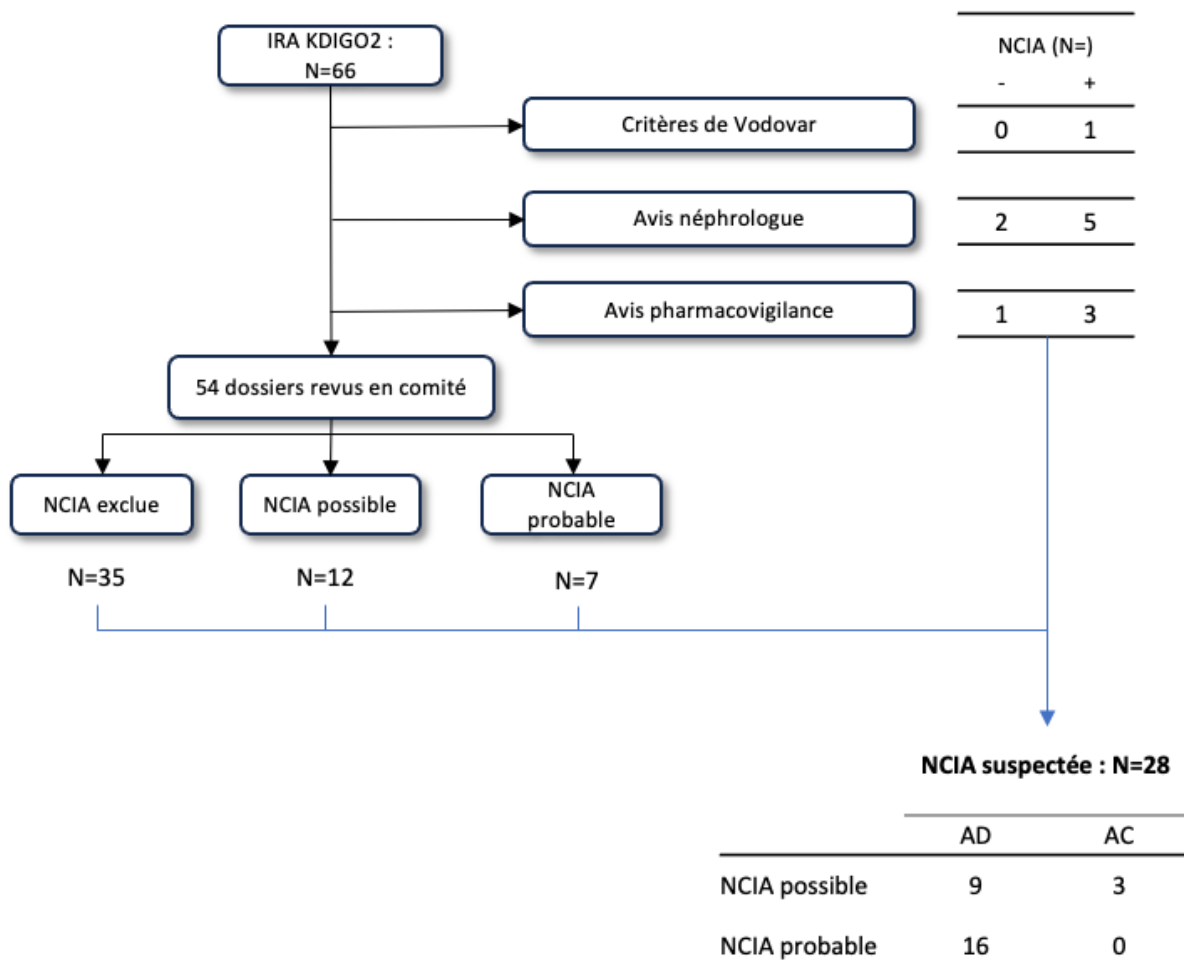


Figure 6 : Classement des cas d'IRA KDIGO2 selon l'étiologie (NCIA suspectée ou non).

Tableau 4 : Description des facteurs de risques associés à la survenue d'une NCIA.

Variables quantitatives données en moyenne (écart-type), variables qualitatives en pourcentage, [données manquantes].

	NCIA- N=336	NCIA+ N=28	Univarié p=	Multivarié OR=[IC95]	p=
Sexe masculin	249 (74,1)	18 (64,3)	>0,1	-	-
Age (en années)	70,9 (13,8)	75,2 (12,8)	0,10	1,03 [0,99 ; 1,07]	0,07
Antécédents					
Diabète	71 (21,1)	9 (32,1)	>0,1	-	-
HTA	192 (57,1)	16 (57,1)	>0,1	-	-
Localisation valvulaire					
Aortique	170 (54,7)	17 (68,0)	>0,1	-	-
Mitrale	92 (29,6)	3 (12,0)			
Autre	11 (3,5)	0 (0,0)			
Monovalvulaire	298 (88,7)	23 (82,1)	>0,1	-	-
Valve prothétique	130 (39,4)	7 (25,9)	>0,1	-	-
Dispositif intra-cardiaque (PM / DAI)	59 (17,6)	4 (14,3)	>0,1	-	-
Au moins un embole	158 (47,0)	15 (53,6)	>0,1	-	-
Embole rénal	21 (6,3)	3 (10,7)	>0,1	-	-
Données microbiologiques :					
<i>Streptococcus spp.</i>	229 (68,2)	19 (67,9)	>0,1	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	107 (31,8)	9 (32,1)			
Données thérapeutiques :					
Chirurgie valvulaire	117 (34,8)	6 (21,4)	>0,1	-	-
Créatinine J0 AMX IVFD (μ mol/l)	93,7 (44,9)	82,9 (35,5)	>0,1	-	-
Co-médications néphrotoxiques					
Amines vasopressives	124 (36,9)	7 (25,0)	>0,1	-	-
IEC / ARA2	132 (36,9)	6 (21,4)	0,1	0,35 [0,12 ; 0,87]	0,03
Diurétiques de l'anse	203 (60,4)	16 (57,1)	>0,1	-	-
Aminosides	140 (41,7)	6 (21,4)	0,06	0,40 [0,14 ; 1,03]	0,07
Vancomycine	14 (4,2)	1 (3,6)	>0,1	-	-
Injection de PCI	174 (51,8)	20 (71,4)	0,07	2,68 [1,10 ; 7,13]	0,04
≥ 1 néphrotoxique	298 (88,7)	26 (92,9)	>0,1	-	-
Bithérapie avec Ceftriaxone	88 (26,2)	12 (42,9)	0,09	-	-

	NCIA- N=336	NCIA+ N=28	Univarié p=	Multivarié OR=[IC95]	p=
AMX IVFD					
AC	160 (47,6)	3 (10,7)			
AD	176 (52,4)	25 (89,3)	<0,001	5,71 [1,90 ; 24,60]	0,006
Données pharmacologiques :					
Dose quotidienne initiale (g)	11,3 (2,3)	11 (2,6)	>0,1	-	-
AD dose unitaire (en g)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)	>0,1	-	-
AD espacement doses (en heures)	4,6 (1,1)	5,0 (1,6)	>0,1	-	-

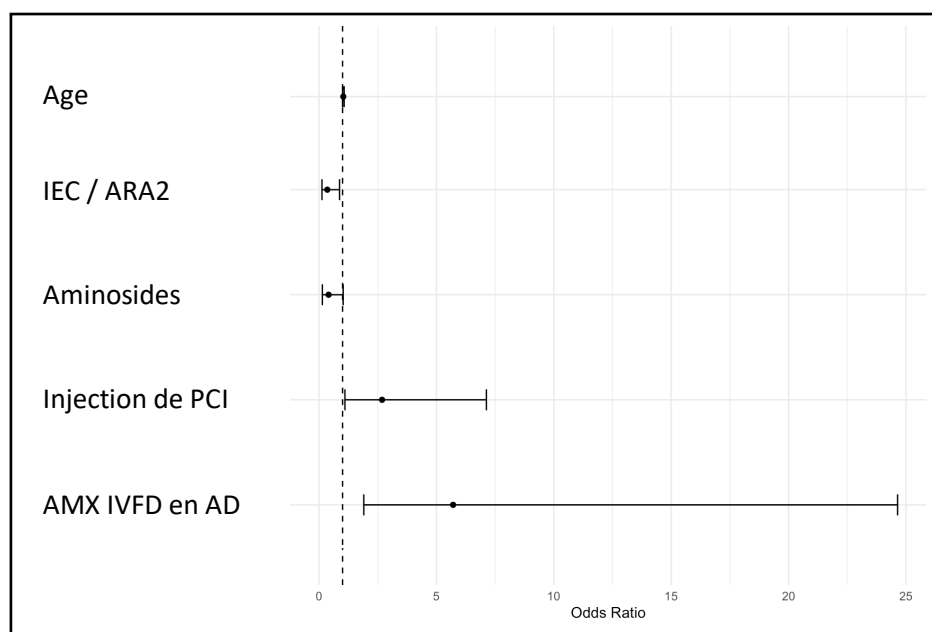


Figure 7 : Représentation des variables d'intérêt analysées en multivarié sur le risque de NCIA (OR avec IC95).

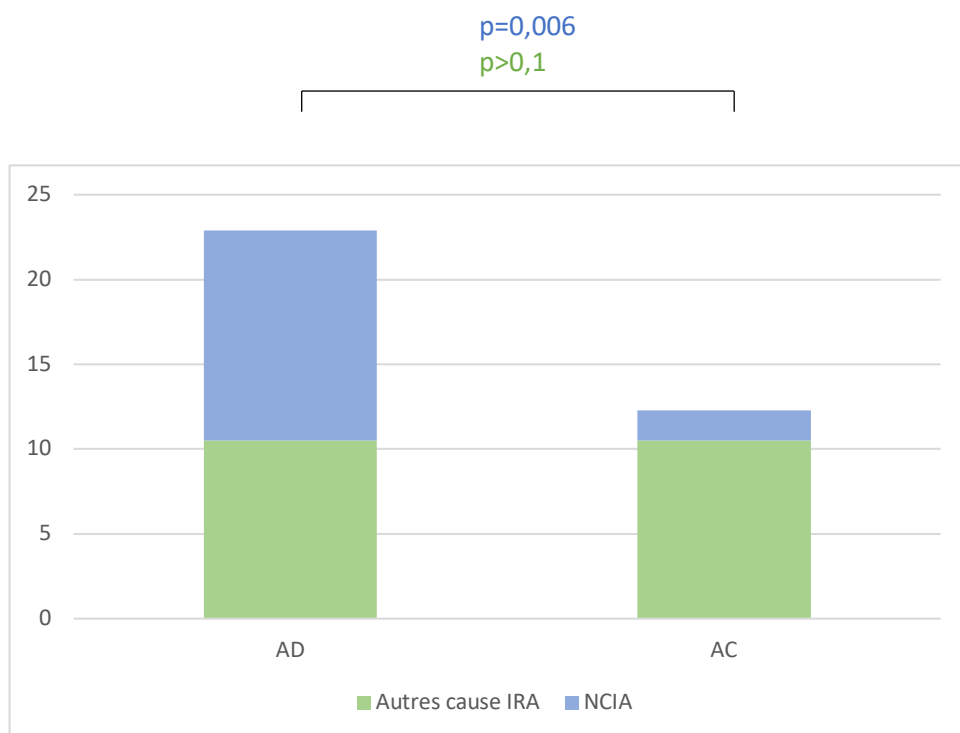


Figure 8 : Taux d'IRA selon l'étiologie (NCIA suspectée ou non) en fonction du mode d'administration (AD ou AC).

Tableau 5 : Critères de jugement secondaires selon le mode d'administration (AD ou AC).

Variables quantitatives données en moyenne (écart-type), variables qualitatives en pourcentage, [données manquantes].

	AD N=201	AC N =163	OR=	p=
Mortalité				
J30	21 (10,4)	8 (4,9)	0,44	0,08
J90	21 (10,4) – [6]	13 (8,0) – [6]	0,75	>0,1
Décompensation cardiaque sous AMX				
IVFD	21 (10,4) – [75]	37 (22,7) – [5]	1,53	>0,1
Encéphalopathie	14 (7,0) – [75]	9 (5,5) – [5]	0,48	>0,1
Arrêt AIVFD pour effet indésirable	36 (17,9)	6 (3,7)	0,18	<0,001
Dont arrêt pour IRA	31 (15,4)	6 (3,7)	0,21	<0,001

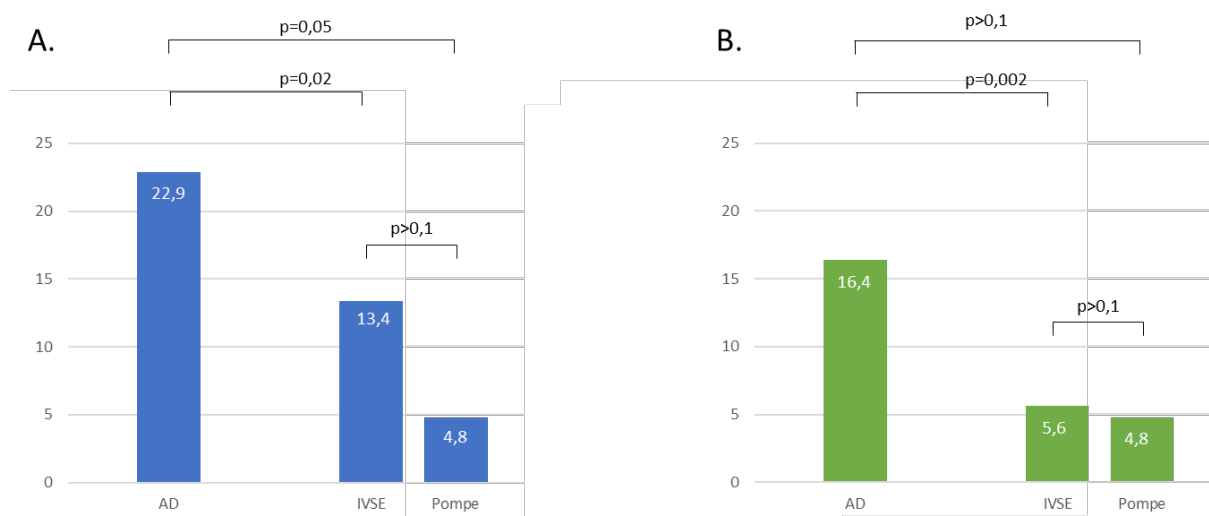


Figure 9 : Taux d'IRA KDIGO2 (A.) et KDIGO3 (B.) selon le mode d'administration, avec distinction entre pompe volumétrique et IVSE pour le mode AC.

Tableau 6 : Critères de jugement secondaires selon le mode d'administration (AD, IVSE ou pompe).

Variables quantitatives données en moyenne (écart-type), variables qualitatives en pourcentage, [données manquantes].

	AD N = 201	IVSE N = 142	Pompe N = 21
Mortalité			
J30	21 (10,4)	8 (5,6)	0 (0)
J90	21 (10,4) – [6]	12 (8,5) – [6]	1 (4,8) – [0]
Décompensation cardiaque sous AMX IVFD	21 (10,4) – [75]	31 (21,8) – [0]	6 (28,6) – [5]
Encéphalopathie	14 (7,0) – [75]	9 (6,3) – [0]	0 (0) – [5]
Arrêt AIVFD pour effet indésirable	36 (17,9)	6 (4,2)	0 (0)
Dont arrêt pour IRA	31 (15,4)	5 (3,5)	1 (4,8)

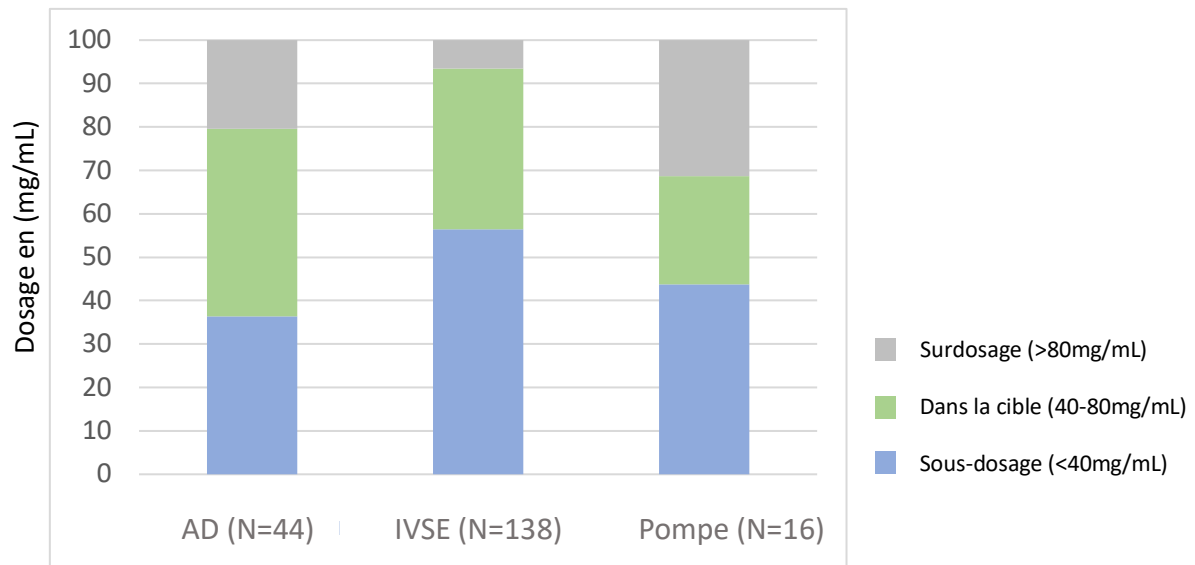


Figure 10 : Premier taux plasmatique selon le mode d'administration (AD, IVSE ou pompe).

Données censurées en cas d'IRA (seules les valeurs précédant une IRA KDIGO2 sont prises en compte).

ANNEXES

ANNEXE 1 : Critères de Duke 2023⁽²⁶⁾ adaptés pour les besoins de l'étude

I. Majeurs

A. Microbiologiques

Hémocultures positives

- a. Micro-organisme couramment impliqué dans l'EI (dont *E.faecalis* et streptocoques autres que *pneumoniae* ou *pyogenes*) – isolé sur au moins 2 paires d'hémocultures
- b. Micro-organisme rarement impliqué dans l'EI – isolé sur au moins 3 paires d'hémocultures

B. Radiologiques

1. *Échocardiographie et scanner cardiaque*

- a. Échocardiographie et/ou scanner cardiaque retrouvant : végétation, perforation ou anévrysme de feuillet ou de valve, abcès, pseudo-anévrysme, fistule intracardiaque
 - b. Nouvelle régurgitation valvulaire significative à l'échocardiographie par rapport à l'imagerie précédente. L'aggravation ou la modification d'une régurgitation préexistante n'est pas suffisante.
 - c. Nouvelle déhiscence partielle de la valve prothétique par rapport à l'imagerie précédente
2. *TEP scanner* : activité métabolique anormale impliquant une valve native ou prothétique, un greffon aortique ascendant (avec preuve concomitante d'une atteinte valvulaire), des sondes intracardiaques ou tout autre matériel prothétique.

- C. Chirurgicaux : Preuve de l'EI documentée par une inspection directe au cours d'une chirurgie cardiaque

II. Mineurs

A. Terrain

- Antécédents d'EI ou de prothèse valvulaire

- Réparation antérieure de la valve
 - Maladie cardiaque congénitale
 - Régurgitation ou sténose plus que légère, quelle qu'en soit l'origine – dispositif électronique implantable intracardiaque (CIED)
 - Cardiomyopathie obstructive hypertrophique
 - Utilisation de drogues injectables
- B. Fièvre : $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- C. Manifestation vasculaire : Signes cliniques ou radiologiques d'embolie artérielle, d'infarctus pulmonaire septique, d'abcès cérébral ou splénique, d'anévrisme mycotique, d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie conjonctivale, de lésions de Janeway, de purpura purulent.
- D. Manifestation immunitaire : Facteur rhumatoïde positif, ganglions d'Osler, taches de Roth ou glomérulonéphrite à médiation par un complexe immun.
- E. Preuves microbiologiques ne remplissant pas un critère majeur
1. *Hémocultures* positives pour un micro-organisme compatible avec l'EI mais ne répondant pas aux exigences du critère majeur
 2. *Culture positive, PCR ou autre test basé sur les acides nucléiques* (séquençage amplicon ou shotgun, hybridation in situ) pour un organisme compatible avec l'EI à partir d'un site corporel stérile autre que le tissu cardiaque, la prothèse cardiaque ou l'embole ; ou découverte unique d'une bactérie cutanée par PCR sur une valve ou un fil, sans autre preuve clinique ou microbiologique.
- F. Radiologiques : Activité métabolique anormale détectée par TEP/CT au [18F]FDG dans les 3 mois suivant l'implantation d'une prothèse valvulaire, d'une greffe aortique ascendante (avec preuve concomitante d'une atteinte valvulaire), de sondes intracardiaques ou d'un autre matériel prothétique.
- G. Clinique : Nouvelle régurgitation valvulaire identifiée à l'auscultation, si l'échocardiographie n'est pas disponible. L'aggravation ou la modification d'un souffle préexistant n'est pas suffisante.

ANNEXE 1 : Critères de Duke 2023⁽²⁶⁾ adaptés pour les besoins de l'étude – suite

Définition EI certaine

I. Critères pathologiques

- A. Micro-organismes identifiés dans le contexte de signes cliniques d'endocardite active dans une végétation ; à partir de tissu cardiaque ; à partir d'une prothèse valvulaire ; à partir d'une greffe aortique ascendante (avec preuve concomitante d'une atteinte valvulaire) ; à partir d'un CIED ; ou à partir d'un embole artériel.
- B. Endocardite active (aiguë ou subaiguë/chronique) identifiée dans ou sur une végétation ; à partir de tissu cardiaque ; à partir d'une valve prothétique ; à partir d'une greffe aortique ascendante (avec preuve concomitante d'une atteinte valvulaire) ; à partir d'un CIED ; ou à partir d'un embole.

II. Critères cliniques : 2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs ou 5 critères mineurs

ANNEXE 2 : Critères de Vodovar de 2018⁽¹⁷⁾ pour le diagnostic de NCIA

Diagnostic de NCIA	Insuffisance rénale aigüe (selon les critères KDIGO, grade 2 ou 3 uniquement dans le cadre de l'étude).
	Hématurie micro/macrosopique (confirmée sur analyse du sédiment urinaire)
	Coïncidence temporelle entre l'administration d'AMX et la survenue de NCIA.
Critères d'exclusion	Administration concomitante de traitement néphrotoxique.
	Au moins une des conditions ci-dessous, pouvant engendrer une insuffisance rénale aigüe, une hématurie macrosopique en soi ou une coloration rouge des urines (choc, sepsis, infection urinaire, chirurgie urologique, maladie rénale, rhabdomyolyse, hémolyse, prise de rifampicine...).
	Purpura, arthralgies ou ischémie digestive (suggérant une vascularite leucocytoclasique induite par l'AMX).

Le diagnostic de NCIA est retenu si le cas remplit tous les critères diagnostiques et aucun des critères d'exclusion. Le diagnostic de NCIA nécessite finalement l'identification de cristaux d'amoxicilline sur analyse d'urine. De telles analyses ne sont pas réalisées en routine et sont pratiquées uniquement en centre spécialisé.

ANNEXE 3 : Définition de l'IRA selon les KDIGO 2012⁽²⁹⁾, adaptée pour les besoins de l'étude

Stade de l'IRA	Créatininémie
1	Augmentation de > 50% en 7 jours
2	Multipliée par 2 en 7 jours
3	Multipliée par 3 en 7 jours OU nécessité de débiter la dialyse

ANNEXE 4 : Affiche d'information pour la réalisation de l'étude



Information patients

Étude AMOCO CADIZ : évaluation du taux de survenue de la néphropathie cristalline induite par l'amoxicilline selon les modalités d'administration chez les patients traités pour une endocardite infectieuse à *Streptococcus spp* ou *Enterococcus spp*.

Madame, Monsieur,

Le CHU de Tours, en lien avec les CHU d'Angers et de Rennes, coordonne une étude rétrospective sur un effet indésirable grave (altération de la fonction des reins) pouvant survenir chez les patients traités par amoxicilline à fortes doses pour une endocardite infectieuse (infection d'une ou plusieurs valves cardiaques).

Dans ce cadre, les dossiers des patients suivis et traités pour une endocardite infectieuse à Streptocoque ou Entérocoque entre 2017 et 2022 sont susceptibles d'être analysés *a posteriori*. Les caractéristiques cliniques des patients ayant reçu cette antibiothérapie seront analysées, afin de déterminer si le nouveau mode d'administration intraveineux de l'amoxicilline influence l'incidence de cet événement indésirables.

Cette étude ne change rien à votre prise en charge et vous ne serez pas contactés pour le recueil des données. Elle pourrait en revanche permettre de limiter à l'avenir la survenue des complications rénales chez les patients traités pour une endocardite.

Si vous avez besoin de plus amples informations vous pouvez nous contacter :

❖ Par mail :

ANNEXE 5 : Caractéristiques générales patients inclus vs non inclus.

Les variables quantitatives sont données en moyenne (écart-type). Les variables qualitatives sont données en pourcentage.

	Inclus N = 364	Non inclus N = 180
Sexe masculin	267 (73,4)	142 (78,9)
Age (années)	71,3 (13,7)	70,1 (12,5)
Mode d'administration		
AD	201 (55,2)	72 (40,0)
AC	163 (44,8)	72 (40,0)
<i>Non précisé</i>	0	36
Centre d'inclusion		
Angers	104 (28,6)	28 (15,6)
Rennes	143 (39,3)	71 (39,4)
Tours	117 (32,1)	81 (45,0)
Service d'hospitalisation :		
Maladies Infectieuses	282 (77,5)	115 (63,9)
Cardiologie	139 (38,2)	82 (45,6)
Réanimation	154 (42,3)	98 (54,4)
Autres	166 (45,6)	44 (25,0)
Durée de séjour (jours)	29,5 (21,7)	24,4 (31,2)
Chirurgie valvulaire		
Créatinine à J0 AMX IVFD (en $\mu\text{mol/l}$)	92,9 (44,6)	101,7 (101,3)
<i>Pas de valeur de référence</i>	0	96

ANNEXE 6 : Caractéristiques générales des patients inclus dans chacun des 3 centres.

Les variables quantitatives sont données en moyenne (écart-type). Les variables qualitatives sont données en pourcentage.

	Inclus N = 364	Angers N = 104	Rennes N = 143	Tours N = 117
Données démographiques				
Sexe masculin	267 (73,4)	81 (77,9)	110 (76,9)	76 (65,0)
Age (années)	71,3 (13,7)	72,2 (14,9)	69,6 (13,1)	72,5 (13,3)
Mode d'administration				
AD	201 (55,2)	96 (92,3)	1 (0,7)	104 (88,9)
AC	163 (44,8)	8 (7,7)	142 (99,3)	13 (11,1)
Service d'hospitalisation (au moins un séjour)				
Maladies infectieuses	282 (77,5)	70 (67,3)	142 (99,3)	70 (59,8)
Cardiologie	139 (38,2)	57 (54,8)	18 (12,6)	64 (54,7)
Réanimation	154 (42,3)	37 (35,6)	69 (48,3)	48 (41,0)
Autres	166 (45,6)	59 (56,7)	51 (35,7)	56 (47,9)
Durée de séjour (jours)	29,5 (21,7)	29,8 (27,8)	28,8 (19,8)	30 (17,3)
Antécédents				
Diabète	80 (22,0)	22 (21,2)	25 (17,5)	33 (28,2)
HTA	208 (57,1)	60 (57,7)	76 (53,1)	72 (61,5)
Localisation valvulaire				
Aortique	187 (51,4)	57 (54,8)	79 (55,2)	51 (43,6)
Mitrale	95 (26,1)	29 (27,9)	30 (21,0)	36 (30,8)
Autre	11 (3,0)	3 (2,9)	5 (3,5)	3 (2,6)
Non localisée	28 (7,7)	7 (6,7)	9 (6,3)	12 (10,3)
Monovalvulaire	321 (88,2)	96 (92,3)	123 (86,0)	102 (87,1)
Valve prothétique	137 (37,6)	36 (34,6)	59 (41,3)	42 (35,9)
Matériel intra-cardiaque (PM / DAI)	63 (17,3)	26 (25,0)	20 (14,0)	17 (14,5)
Au moins un embolie	173 (47,5)	11 (10,6)	79 (55,2)	83 (70,9)
Embole rénal	24 (6,6)	1 (1,0)	8 (5,6)	15 (12,8)

	Inclus N = 364	Angers N = 104	Rennes N = 143	Tours N = 117
<u>Données microbiologiques :</u>				
<i>Streptococcus spp.</i>	248 (68,1)	65 (62,5)	106 (77,4)	77 (65,8)
Non groupable	107 (29,4)	25 (24,0)	50 (35,0)	32 (27,4)
Groupe C (groupe <i>bovis</i>)	77 (21,2)	24 (23,1)	31 (21,7)	22 (18,8)
Autres streptocoques	62 (17,0)	15 (14,4)	24 (16,8)	23 (19,7)
<i>Enterococcus spp.</i>	116 (31,9)	39 (37,5)	37 (27,0)	40 (34,2)
<i>E. faecalis</i>	108 (29,7)	34 (32,7)	37 (25,9)	37 (31,6)
<i>E. faecium</i>	3 (0,8)	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,9)
Autres entérocoques	5 (1,4)	3 (2,9)	0 (0,0)	2 (1,7)
<u>Données thérapeutiques :</u>				
Chirurgie valvulaire	123 (33,8)	29 (27,9)	60 (42,0)	34 (29,1)
Créatinine à J0 AMX IVFD (en $\mu\text{mol/l}$)	92,9 (44,6)	91,1 (39,8)	97,8 (50,5)	88,6 (40,6)
<u>Co-médications néphrotoxiques</u>				
Amines vasopressives	131 (36,0)	29 (27,9)	61 (42,7)	41 (35,0)
Diurétiques de l'anse	219 (60,2)	67 (64,4)	82 (57,3)	70 (59,8)
IEC / ARA2	138 (37,9)	34 (32,7)	52 (36,4)	51 (43,6)
Aminosides	147 (40,4)	30 (28,8)	77 (53,8)	40 (34,2)
Bithérapie avec Ceftriaxone	100 (27,5)	35 (33,7)	20 (14,0)	45 (38,5)
Vancomycine	15 (4,1)	2 (1,9)	6 (4,2)	7 (6,0)
Injection de PCI	194 (53,3)	50 (48,1)	60 (42,0)	84 (71,8)
Au moins un néphrotoxique	324 (89,0)	89 (85,6)	129 (90,2)	106 (90,6)
<u>Données pharmacologiques</u>				
Durée totale AMX IVFD (jours)	32,3 (14,1)	32,3 (14,2)	35,8 (12,7)	28,0 (14,4)
Changement précoce (<48h) du mode d'administration	51 (14,0)	30 (28,8)	8 (5,6)	13 (11,1)
Relais AC à la sortie d'hospitalisation	39 (10,7)	33 (31,7)	0 (0,0)	6 (5,1)
Au moins un changement de la dose quotidienne	144 (39,6)	19 (18,3)	88 (61,5)	37 (31,6)
Dose quotidienne initiale (g)	10,7 (2,8)	11,0 (3,1)	10,5 (2,6)	11,1 (3,1)
Délai changement de dose (jours)	9,7 (8,4)	8,1 (9,1)	10,9 (8,7)	7,4 (6,9)
Dose quotidienne finale (g)	10,7 (3,0)	11,7 (2,2)	10,0 (3,8)	10,7 (2,1)
Relais AMX per os	54 (14,8)	11 (10,6)	17 (11,9)	26 (22,2)

ANNEXE 7 : Distribution des variables après pondération par l'inverse de la probabilité de traitement.

Les variables quantitatives sont données en moyenne (écart-type), les variables qualitatives sont données en pourcentage. SMD : Standardized Mean Difference, déséquilibre persistant en cas de valeur supérieure à 0,1.

	AC N=120,74	AD N=129,27	SMD
Année	2019,59 (1,81)	2019,61 (1,76)	0,011
Centre			1,206
- Angers	21,8 (18,0)	57,0 (44,1)	
- Rennes	64,0 (53,0)	8,1 (6,3)	
- Tours	34,9 (28,9)	64,2 (49,6)	
Age	71,31 (14,02)	69,77 (16,04)	0,102
Poids	76,00 (16,55)	76,16 (15,15)	0,01
Sexe masculin	87,7 (72,7)	94,5 (73,1)	0,01
Diabète	20,4 (16,9)	30,1 (23,3)	0,159
HTA	71,7 (59,3)	73,4 (56,8)	0,052
Localisation monovalvulaire	109,4 (90,6)	116,9 (90,4)	0,008
Valve prothétique	1,33 (0,49)	1,31 (0,51)	0,029
<i>Streptococcus spp.</i>	78,4 (64,9)	85,4 (66,1)	0,024
Durée positivité des hémocultures	3,92 (3,44)	3,47 (3,17)	0,136
Critères de Duke-ISCVID 2023			
- Manifestation vasculaire	59,8 (49,5)	59,2 (45,8)	0,075
- Manifestation immunitaire	12,2 (10,1)	18,1 (14,0)	0,12
- Fièvre	108,7 (90,0)	112,6 (87,1)	0,093
- Nouvelle régurgitation auscultatoire	1,27 (0,49)	1,30 (0,47)	0,059
Aminosides	46,9 (38,9)	38,3 (29,6)	0,196
Amines vasopressives	43,7 (36,2)	38,9 (30,1)	0,13
IEC/ARA2	44,4 (36,7)	47,1 (36,5)	0,006
Diurétiques de l'anse	76,3 (63,2)	75,7 (58,6)	0,095
Injection PCI	58,4 (48,4)	81,1 (62,8)	0,292
Créatinine J0 AMX IVFD	99,89 (42,13)	88,66 (42,09)	0,267

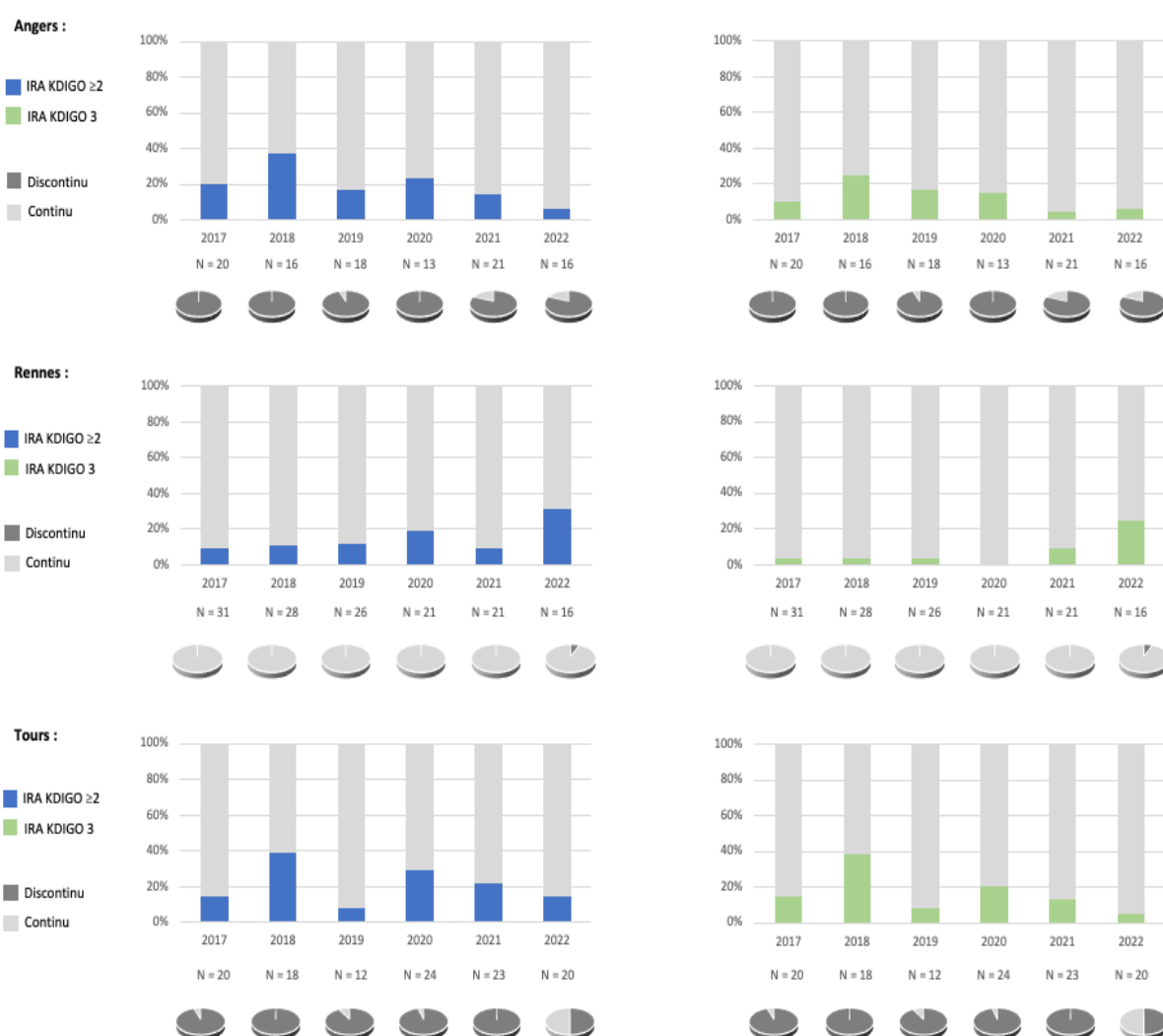
ANNEXE 8 : Taux de survenue IRA KDIGO 2 et 3 selon le mode d'administration et le centre d'inclusion.

Les variables qualitatives sont données en pourcentage.

IRA KDIGO	AD				AC			
	Angers N = 96	Rennes N = 1	Tours N = 104	Total 201	Angers N = 8	Rennes N = 142	Tours N = 13	Total 163
1	28 (29,2)	1 (100,0)	37 (35,6)	66 (32,8)	2 (25,0)	35 (24,7)	0 (0,0)	37 (22,7)
2	19 (19,8)	1 (100,0)	26 (25,0)	46 (22,9)	1 (12,5)	19 (13,4)	0 (0,0)	20 (12,3)
3	12 (12,5)	1 (100,0)	20 (19,2)	33 (16,4)	1 (12,5)	8 (5,6)	0 (0,0)	9 (5,5)

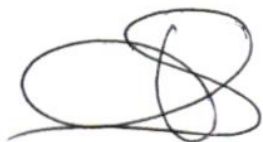
ANNEXE 9 : Taux d'IRA KDIGO2 (bleu) et 3 (vert) par année et par centre d'inclusion.

Les camemberts représentent les modes d'administration en proportion par année.



SIGNATURES

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Vu, le Doyen

**De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

RÉSUMÉ

Introduction : La néphropathie cristalline induite par l'amoxicilline (NCIA) est une complication grave pouvant survenir lors d'un traitement intraveineux à fortes doses (AMX IVFD). Certaines données suggèrent que la cristallisation de l'amoxicilline (AMX) pourrait être liée à un effet dépendant du pic de concentration. Récemment, notre centre a promu la perfusion continue d'AMX comme stratégie de prévention de la NCIA, en particulier chez les patients à haut risque recevant un traitement prolongé pour une endocardite infectieuse (EI).

Objectif : Comparer le taux de survenue de NCIA selon l'administration discontinuée (AD) ou continue (AC) de l'AMX IVFD chez les patients traités pour une EI à *Streptococcus/Enterococcus spp.*

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective multicentrique au sein de trois CHU (Angers, Rennes et Tours). Tous les patients majeurs (>18 ans) traités par AMX IVFD au moins 10 jours et suivis jusqu'à la fin du traitement étaient incluables. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une NCIA, définie après relecture en comité dédié des dossiers de patients ayant présenté une IRA KDIGO2. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'IRA toutes causes confondues, la mortalité à 30 et 90 jours, les autres effets secondaires fréquents de l'AMX et la première valeur de la concentration résiduelle plasmatique. Les analyses statistiques ont été réalisées par appariement avec score de propension.

Résultats : Nous avons inclus 364 patients, dont 201 (55,2%) en AD et 163 (44,8%) en AC. Une IRA KDIGO2 est survenue chez 66 patients dans l'ensemble de la cohorte, et une suspicion de NCIA a été confirmée pour 28 (42,4%) d'entre eux, dont 25/201 (12,4%) patients en AD et 3/163 patients en AC (1,8%, OR=18,6, IC95[5,47 ; 119,80], p=0,0001). L'IRA KDIGO2 toutes causes confondues était plus fréquente chez les patients en AD (22,9% vs 12,3%, OR=2,31, IC95[1,36 ; 4,00], p=0,002). Les autres paramètres n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Conclusion : La perfusion continue de l'AMX IVFD réduit considérablement le risque de NCIA chez les patients traités pour une EI, et devrait faire partie intégrante de la stratégie de prévention pour les patients à haut risque.

GAND Camille

70 pages – 6 tableaux – 10 figures – 9 annexes

Résumé :

Introduction : La néphropathie cristalline induite par l'amoxicilline (NCIA) est une complication grave pouvant survenir lors d'un traitement intraveineux à fortes doses (AMX IVFD). Certaines données suggèrent que la cristallisation de l'amoxicilline (AMX) pourrait être liée à un effet dépendant du pic de concentration. Récemment, notre centre a promu la perfusion continue d'AMX comme stratégie de prévention de la NCIA, en particulier chez les patients à haut risque recevant un traitement prolongé pour une endocardite infectieuse (EI).

Objectif : Comparer le taux de survenue de NCIA selon l'administration discontinue (AD) ou continue (AC) de l'AMX IVFD chez les patients traités pour une EI à *Streptococcus/Enterococcus spp.*

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective multicentrique au sein de trois CHU (Angers, Rennes et Tours). Tous les patients majeurs (>18 ans) traités par AMX IVFD au moins 10 jours et suivis jusqu'à la fin du traitement étaient incluables. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une NCIA, définie après relecture en comité dédié des dossiers de patients ayant présenté une IRA KDIGO2. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'IRA toutes causes confondues, la mortalité à 30 et 90 jours, les autres effets secondaires fréquents de l'AMX et la première valeur de la concentration résiduelle plasmatique. Les analyses statistiques ont été réalisées par appariement avec score de propension.

Résultats : Nous avons inclus 364 patients, dont 201 (55,2%) en AD et 163 (44,8%) en AC. Une IRA KDIGO2 est survenue chez 66 patients dans l'ensemble de la cohorte, et une suspicion de NCIA a été confirmée pour 28 (42,4%) d'entre eux, dont 25/201 (12,4%) patients en AD et 3/163 patients en AC (1,8%, OR=18,6, IC95[5,47 ; 119,80], p=0,0001). L'IRA KDIGO2 toutes causes confondues était plus fréquente chez les patients en AD (22,9% vs 12,3%, OR=2,31, IC95[1,36 ; 4,00], p=0,002). Les autres paramètres n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Conclusion : La perfusion continue de l'AMX IVFD réduit considérablement le risque de NCIA chez les patients traités pour une EI, et devrait faire partie intégrante de la stratégie de prévention pour les patients à haut risque.

Mots clés : Endocardite infectieuse, amoxicilline, administration continue, administration discontinue, insuffisance rénale aiguë, néphropathie cristalline induite par l'amoxicilline

Jury :

Président du Jury :	Professeur Adrien LEMAIGNEN
Directeur de thèse :	Docteur François COUSTILLÈRES
Membres du Jury :	Professeur Bénédicte SAUTENET-BIGOT
	Docteur Annie-Pierre JONVILLE-BERA
	Docteur Olivier LE TILLY

Date de soutenance : 22 avril 2025