



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°6

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 8 janvier 2024 par

Mme GARNIER Cassandre

Née le 11 janvier 1998

À Saint-Étienne (42)

Hyperkaliémie secondaire à l'utilisation de sulfaméthoxazole / triméthoprimé en réanimation

JURY

Présidente du jury : Christine VINCIGUERRA, PU-PH
Directeur de thèse : Bernard ALLAOUCHICHE, PU-PH
Tutrice pédagogique : Christine VINCIGUERRA, PU-PH
Autres membres du jury : Anne DOLEANS JORDHEIM, MCU-PH-HDR
et Marie SENELET, Docteur en pharmacie

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Sciences financières & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

Thibault MASSIAS (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
 Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
 - **SANTE PUBLIQUE**
 Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
 Madame Chloë HERLEDAN (AHU)
- Maude BEAUDOIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
 Madame Amanda GARRIDO (MCU)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
 Monsieur François HALLE (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
 Madame Delphine HOEGY (PHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
Monsieur David GONCALVES (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,



En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

Remerciements

À ma présidente de thèse,

Madame Christine VINCIGUERRA,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse

Merci pour le travail accompli à vos côtés tout au long de ces années

Merci pour votre bienveillance

À mon directeur de thèse,

Monsieur Bernard ALLAOUCHICHE,

Merci d'avoir croisé mon chemin au comptoir de la pharmacie et de m'avoir offert

l'opportunité de réaliser ce travail de recherche

Merci pour votre temps, votre soutien, et votre humour

À la membre du jury,

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM,

Merci d'avoir occupé une place si importante au cours de mes études, des cours jusqu'à ma

thèse, en passant par le POP

Merci pour votre bienveillance de chaque instant

À ma collègue et membre du jury,

Marie SENELET,

Merci pour tes précieuses relectures, ta participation à ce jury, et ton soutien à toute épreuve

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, et pour ta générosité dans la

transmission de connaissances

À mes parents,

Sabrina et Philippe,

Merci de m'avoir fait vivre une enfance joyeuse et pleine de découvertes

Merci pour tous ces merveilleux voyages et moments de vie en famille

Merci d'avoir toujours cru en moi, et de m'avoir apporté un soutien indéfectible, qui m'a

permis de devenir la personne que je suis

À mes frères,

Arthur et Nathan,

Merci pour ces souvenirs de jeunesse et ces voyages

Merci d'avoir été mes hommes de ménage et mes cuisiniers lors de mes années de PACES

En espérant que notre lien fort perdure

À mes grands-parents,

Yvonne, Janine, Maurice et Daniel,

Merci pour tous ces bons moments passés auprès de vous, et pour toutes les connaissances et

le savoir-faire transmis au fil des années

À mes amis,

Agathe, Aurélie, Bérénice, Charlène, Juliette et Manon,

*Merci d'avoir rendu mes années d'études inoubliables, et d'avoir été à la genèse de tant de
merveilleux souvenirs*

Merci pour votre présence, dans les bons comme les mauvais moments

À Mathieu et Camille,

Merci pour tous ces verres au Hopper, ces fous rires à SFL

Merci pour votre joie de vivre

À toutes nos aventures passées, et à toutes celles que nous partagerons dans le futur

À Clémence,

Merci pour cette belle amitié qui nous lie

Merci pour ton écoute et ta bonne humeur

En espérant que notre amitié perdure

À Adrien,

Merci pour ton soutien sans relâche

Merci de croire en moi

Table des matières

Remerciements	9
Liste des figures	13
Liste des tableaux	13
Table des abréviations	13
Introduction générale	14
Partie 1 : Bactrim[®] : généralités, spectre d'activité et indication, toxicité	16
1. Généralités	16
1.1. Mécanisme d'action	16
1.2. Spectre d'action	17
1.3. Indications	17
1.4. Pharmacodynamie et pharmacocinétique	18
1.4.1. Absorption et biodisponibilité	18
1.4.2. Distribution	18
1.4.3. Biotransformation et élimination	18
1.4.4. Posologie et administration.....	18
2. Toxicité	19
2.1. Effets indésirables	19
2.2. Hyperkaliémie	19
2.2.1. Rôle du potassium.....	20
2.2.2. Métabolisme du potassium	20
2.2.3. Mécanisme d'action de l'hyperkaliémie induite par Bactrim [®]	21
2.2.4. Facteurs de risque d'hyperkaliémie	22
2.2.5. Risques et prise en charge de l'hyperkaliémie.....	23
Partie 2 : Revue de la littérature, état actuel des connaissances	24
Partie 3 : Étude rétrospective	29
1. Matériel et méthodes	29
1.1. Objectifs de l'étude	29
1.2. Extraction et sélection des données	29
1.3. Analyse des données	31
2. Résultats	32
2.1. Description de la population générale	32
2.1.1. Description globale de la population générale.....	32
2.1.2. Paramètres biologiques de la population générale	33
2.1.3. Troubles associés dans la population générale	35
2.1.4. Traitements concomitants dans la population générale.....	36

2.2.	Description par groupe	37
2.2.1.	Description globale des groupes.....	37
2.2.2.	Paramètres biologiques par groupe.....	38
2.2.3.	Troubles associés par groupe	39
2.2.4.	Traitements concomitants par groupe.....	40
2.3.	Analyse multivariée	41
3.	Discussion	42
3.1.	Discussion des résultats	42
3.2.	Forces de l'étude	43
3.3.	Limites de l'étude	44
3.4.	Perspective de l'étude	44
3.5.	Concordance / discordance entre la littérature et cette étude	45
	Conclusion	45
	Conclusions générales	47
	Bibliographie	49

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme d'action du cotrimoxazole (3)	17
Figure 2 : Métabolisme du potassium (14)	20
Figure 3 : Similitude de structure chimique entre l'amiloride (A) et le TMP (B) (6)	21
Figure 4 : Mécanisme d'action de l'amiloride (14)	22
Figure 5 : Flow chart	32
Figure 6 : Aire sous la courbe	42

Liste des tableaux

Tableau 1 : Description globale de la population générale	33
Tableau 2 : Valeurs des pics d'hyperkaliémie	34
Tableau 3 : Paramètres biologiques de la population générale	35
Tableau 4 : Troubles associés dans la population générale	36
Tableau 5 : Traitements concomitants dans la population générale	37
Tableau 6 : Description globale des groupes	38
Tableau 7 : Paramètres biologiques par groupe	39
Tableau 8 : Troubles associés par groupe	40
Tableau 9 : Traitements concomitants par groupe	40
Tableau 10 : Odds ratio	41

Table des abréviations

PJP : Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
TMP-SMX : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole
ADN : Acide Désoxyribonucléique
PABA : Acide Para-Aminobenzoïque
IV : Intra Veineux
K⁺ : Potassium
pH : Potentiel hydrogène
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise
IR : Insuffisance Rénale
HCO : Bicarbonate
pO₂ : Pression Partielle en Oxygène
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
PO : Per Os
IGS II : Indice de Gravité Simplifié
AUC : Aire Sous la Courbe

Introduction générale

Utilisé depuis plus de 50 ans (1), le cotrimoxazole (triméthoprim-sulfaméthoxazole), aussi appelé Bactrim[®], a su trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique. Cet antibiotique est composé de deux molécules, dont l'une fait partie de la famille des sulfamides. La classe des sulfamides est composée d'antibiotiques bactériostatiques qui sont souvent couplés à une autre molécule pour agir en synergie.

C'est un médicament de choix, notamment dans la prophylaxie et le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP), mais aussi pour traiter certaines infections gastro-intestinales, cutanées, ou des voies urinaires (2).

Au cours de son utilisation, certaines bactéries ont développé des résistances envers cet antibiotique et des effets indésirables ont été mis en évidence.

À la suite de l'émergence du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), de nombreux patients séropositifs atteints de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ont été traités par de fortes doses de triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX). Il a été observé, sur la même période, une augmentation de l'incidence des effets indésirables connus, tels que les troubles cutanés, gastro-intestinaux, hématologiques, des hépatites, et une augmentation du taux de potassium sérique a également été mise en évidence chez certains (2). L'hyperkaliémie est un effet indésirable potentiellement mortel (1).

Par la suite, des articles ont été publiés sur l'hyperkaliémie induite par le Bactrim[®] dans des cohortes de patients séropositifs, ainsi que quelques rapports de cas survenus dans la population générale avec des doses standard. Les auteurs essaient d'expliquer le mécanisme qui pourrait entraîner cet effet indésirable, ainsi que les facteurs de risques.

Il n'existe que très peu d'études concernant de grandes cohortes. C'est pourquoi cette thèse propose une étude rétrospective sur l'ensemble des patients traités par Bactrim[®] au cours des 9 dernières années dans le service de réanimation de l'hôpital Lyon Sud.

Pour faire suite à cette introduction, les généralités sur le Bactrim[®] ainsi que sa toxicité seront exposées dans une première partie, ceci afin de mieux connaître le fonctionnement de cet antibiotique, mais aussi d'exposer les données scientifiques déjà connues.

La deuxième partie établira un état des lieux des connaissances actuelles sur les effets indésirables du Bactrim[®], et plus particulièrement sur l'hyperkaliémie. Cette revue de la littérature a été effectuée en étudiant des articles trouvés sur la base de données PubMed.

La troisième et dernière partie portera sur l'étude réalisée pour cette thèse, depuis la méthodologie jusqu'à l'exposé des résultats obtenus. S'ensuivra une discussion sur les résultats exposés, ainsi que leur comparaison avec ceux retrouvés dans la littérature.

Partie 1 : Bactrim[®] : généralités, spectre d'activité et indication, toxicité

1. Généralités

Le Bactrim[®], aussi appelé cotrimoxazole, est un antibiotique de la famille des sulfamides composé de deux molécules qui agissent en synergie : le sulfaméthoxazole (sulfamide) et le triméthoprime (dérivé de la pyrimidine). Les mécanismes d'actions complémentaires de ces molécules permettent un spectre d'action large.

Le sulfaméthoxazole peut être utilisé en association à d'autres molécules. Dans cette thèse, nous aborderons uniquement l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime.

1.1. Mécanisme d'action

Contrairement à l'Homme, les bactéries n'assimilent pas de folates, elles doivent les synthétiser *de novo* pour pouvoir ensuite synthétiser l'Acide Désoxyribonucléique (ADN). Le cotrimoxazole cible cette synthèse des folates microbiens qui est indispensable aux bactéries (synthèse des bases puriques et pyrimidiques), et ceci par deux mécanismes complémentaires que nous allons expliciter par ailleurs (3).

Dans un premier temps, il est nécessaire de rappeler que chaque molécule, en agissant seule, a une action bactériostatique. En agissant en synergie, les molécules ont une action bactéricide. Les molécules bactéricides tuent les bactéries, contrairement aux molécules bactériostatiques qui ralentissent ou arrêtent la croissance des bactéries.

Ainsi, le sulfaméthoxazole a une action au niveau de la 1^{ère} enzyme de la biosynthèse des folates. En effet, c'est un analogue structural de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) qui inhibe la dihydroptéroate synthétase et empêche donc la formation d'acide dihydrofolique. Quant au triméthoprime, il agit au niveau de la 3^{ème} enzyme. Il inhibe la dihydrofolate réductase et empêche la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique.

La figure 1 permet de visualiser ces actions et ainsi de mieux comprendre le mécanisme d'action du cotrimoxazole.

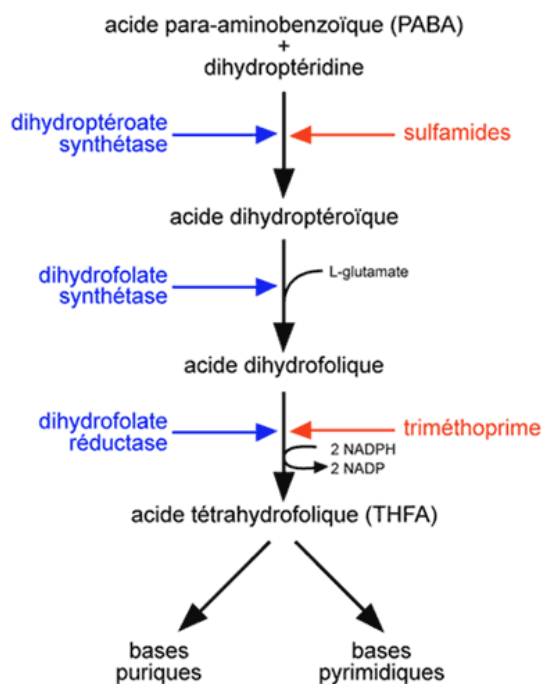


Figure 1 : Mécanisme d'action du cotrimoxazole (3)

1.2. Spectre d'action

Les sulfamides sont une classe d'antibiotiques anciens. Suite à une utilisation répandue, des résistances acquises par certains pathogènes ont été mises en évidence. Ainsi, la plupart des bactéries anaérobies sont résistantes, tout comme des bactéries telles que : *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* ...

Malgré les résistances acquises au cours de son utilisation, le cotrimoxazole a un large spectre d'action. Il est actif contre de nombreuses bactéries aérobies à Gram positif et à Gram négatif (*Stenotrophomonas maltophilia*), des bactéries intracellulaires, mais aussi contre certains protozoaires (*Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, ...) (4).

1.3. Indications

Le Bactrim® est utilisé comme traitement des infections urogénitales chez l'homme, particulièrement les prostatites (4). Il est également utilisé en première intention en curatif et en préventif pour la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*.

Il peut être utilisé en prévention chez les nouveau-nés ayant une malformation de l'arbre urinaire, mais aussi dans le traitement d'infections urinaires basses et hautes chez la femme, d'infections digestives, cutanées (2), certaines infections broncho-pulmonaires, des otites, des sinusites, de la fièvre typhoïde (4) et contre *Toxoplasma gondii* (5).

1.4. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

1.4.1. Absorption et biodisponibilité

L'absorption du Bactrim® n'est affectée ni par la nourriture ni par d'autres médicaments. Ainsi, la biodisponibilité des deux molécules est d'environ 85% (4).

1.4.2. Distribution

Le Bactrim® est un antibiotique avec une très bonne distribution. Il diffuse rapidement dans les tissus et les sécrétions tels que : l'os, le liquide céphalo-rachidien, l'oreille moyenne, la salive, les amygdales, les poumons et les sécrétions bronchiques, la prostate, le liquide séminal et les sécrétions vaginales. Il traverse également le placenta et passe dans le lait maternel (4).

1.4.3. Biotransformation et élimination

La demi-vie du Bactrim® est de 10 à 12 heures.

Son élimination est principalement rénale (80%). Si la fonction rénale d'un patient est endommagée, la demi-vie va donc s'allonger. C'est pourquoi lorsque la clairance rénale est inférieure à 30 mL/min/1,73m², un ajustement de la dose est nécessaire (4).

1.4.4. Posologie et administration

Le Bactrim® est disponible sous plusieurs formes. Les comprimés oraux existent en dosage 80 mg TMP / 400 mg SMX, mais également en dosage double 160 mg TMP / 800 mg SMX. Les formes en suspension buvable et en Intra Veineux (IV) sont aussi commercialisées.

La posologie est déterminée en fonction de l'agent pathogène et du site d'infection, et doit être adaptée chez les personnes insuffisantes rénales et les personnes obèses.

La posologie usuelle du Bactrim® forte (160 mg TMP / 800 mg SMX) est de 2 à 3 comprimés par jour chez un adulte. La posologie en fonction du poids est habituellement de 8 à 10 mg/kg/jour de TMP chez les enfants, adolescents et adultes. Cette posologie est augmentée en cas d'infections sévères ou de PJP et atteint les 15 à 20mg/kg/jour de TMP (4).

Concernant les patients insuffisants rénaux, si leur clairance est comprise entre 15 et 30 mL/min/1,73m², la dose recommandée est de 50 pour cent de la dose normale. En dessous de 15 mL/min/1,73m², l'utilisation du Bactrim® n'est pas recommandée (4).

2. Toxicité

Le cotrimoxazole à dose standard est généralement bien toléré dans la population générale. Les effets indésirables sont plus fréquemment observés chez les personnes immunodéprimées. Dans la plupart des cas, ces effets sont réversibles à l'arrêt du médicament (2).

2.1. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées) ou cutanés (prurit, éruptions cutanées).

Des effets indésirables plus graves, mais aussi moins fréquents ont été décrits. Il s'agit des troubles hématologiques (aplasie médullaire, neutropénie, anémie aplasique), des hépato et néphrotoxicités, des perturbations biologiques (hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie), des anaphylaxies, des réactions dermatologiques graves (syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative et nécrolyse épidermique toxique), et des acidoses lactiques graves (6) (7).

2.2. Hyperkaliémie

Une kaliémie normale correspond à une concentration sanguine de potassium (K^+) comprise entre 3,5 et 5 mmol/L. On parle alors d'hyperkaliémie modérée lorsque la valeur est comprise entre 5,5 mmol/L et 6,5 mmol/L. Au-delà de 6,5 mmol/L, l'hyperkaliémie est caractérisée comme grave (5).

Les études suggèrent que cet effet est dose-dépendant (8), et son apparition se fait généralement entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour après l'introduction du Bactrim® (9). L'hyperkaliémie est un trouble électrolytique réversible à l'arrêt du traitement (2).

Un taux de potassium légèrement supérieur à la normale nécessite un suivi biologique rigoureux, ainsi qu'une surveillance des apports en potassium. Il faut parfois modifier les traitements concomitants qui risqueraient d'augmenter le taux de potassium.

Un taux de potassium sérique fortement élevé peut causer un trouble électrolytique potentiellement mortel, dans la mesure où il peut provoquer une arythmie, voire un arrêt cardiaque (10).

2.2.1. Rôle du potassium

Plusieurs processus physiologiques dépendent de l'homéostasie du potassium. C'est le cas de la synthèse des protéines et de l'ADN, du maintien du potentiel normal de la membrane cellulaire, de la régulation du volume cellulaire et du pH (potentiel hydrogène) intracellulaire.

Le potassium en tant qu'électrolyte permet également de générer des impulsions nerveuses qui entraînent la contraction des muscles, et notamment du cœur. Il est donc indispensable au bon fonctionnement cardiaque (11).

2.2.2. Métabolisme du potassium

La métabolisation du potassium est principalement rénale. Le potassium est filtré, puis réabsorbé dans les différentes parties du néphron.

La sécrétion et la réabsorption du potassium sont influencées par des hormones telles que l'aldostérone, ainsi que certains médicaments.

Le stockage du potassium intracellulaire se fait majoritairement au niveau musculaire (11).

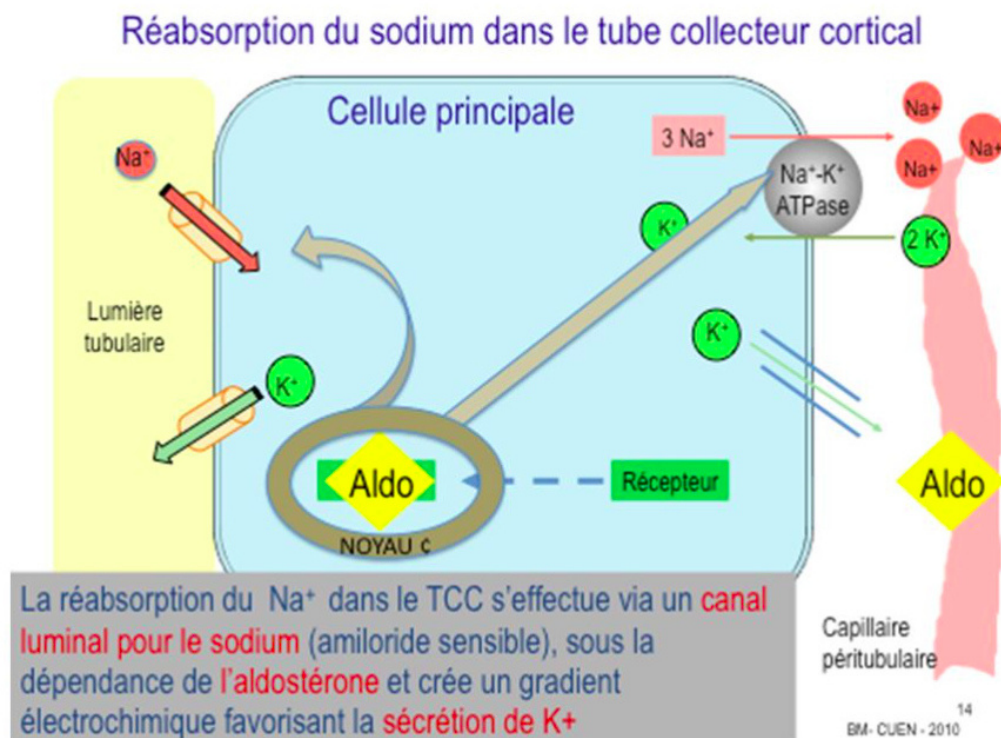


Figure 2 : Métabolisme du potassium (14)

2.2.3. Mécanisme d'action de l'hyperkaliémie induite par Bactrim®

L'hyperkaliémie est due à un des composants du cotrimoxazole : le triméthoprim.

Celui-ci a une structure chimique proche de l'amiloride, qui est un diurétique épargneur potassique. Le TMP en concentration élevée inhibe le canal sodique épithélial (ENaC) sensible à l'amiloride situé dans les canaux collecteurs (néphron distal). Ceci entraîne une réduction de la réabsorption de sodium et donc une diminution de l'excrétion du potassium sérique. Le TMP agit donc comme un épargneur potassique et peut provoquer une hyperkaliémie, une hyponatrémie et/ou une acidose métabolique (2) (12) (13).

La figure 2 permet de visualiser la similitude de structure chimique entre l'amiloride (A) et le TMP (B), et la figure 3 permet de visualiser le mécanisme d'action de l'amiloride.

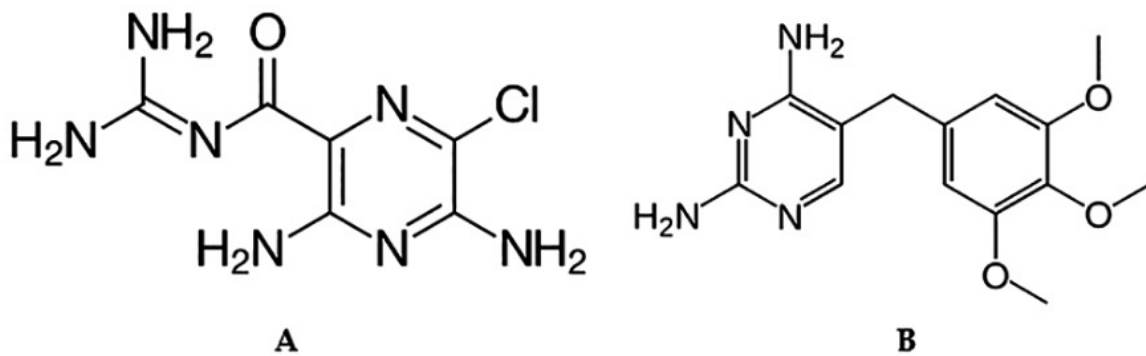


Figure 3 : Similitude de structure chimique entre l'amiloride (A) et le TMP (B) (6)

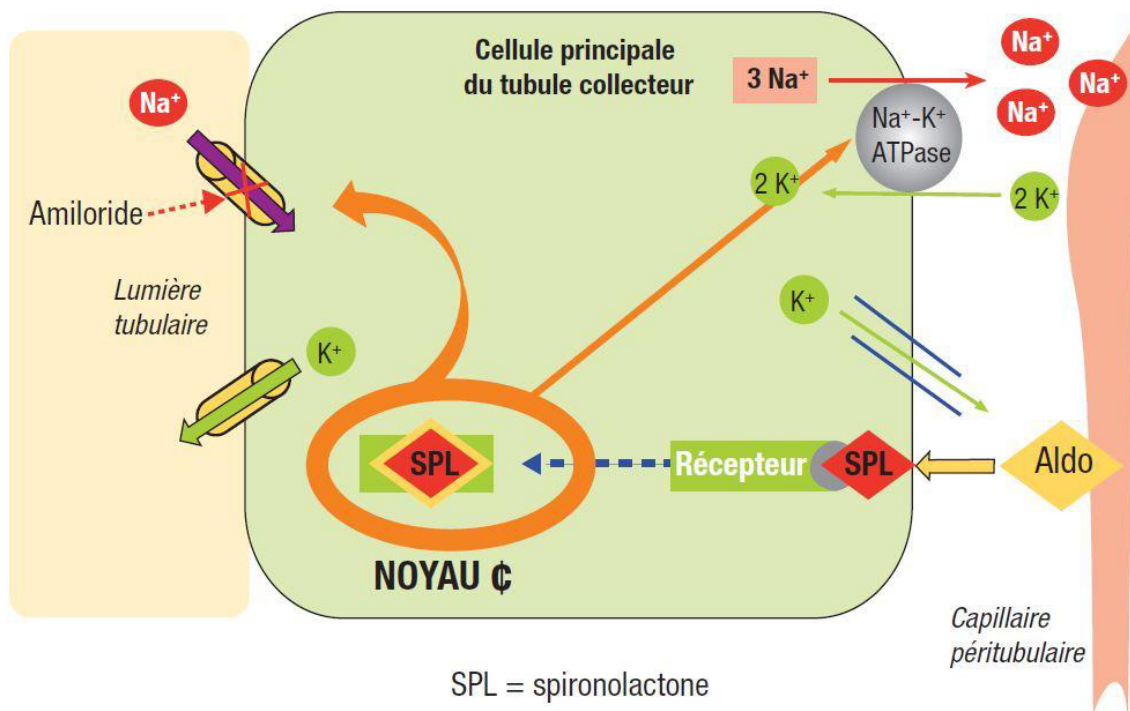


Figure 4 : Mécanisme d'action de l'amiloride (14)

2.2.4. Facteurs de risque d'hyperkaliémie

Plusieurs éléments peuvent entraîner une hausse de la kaliémie plasmatique. Les plus fréquents sont les troubles rénaux ou surrénaux (6) et les médicaments. Lorsqu'un patient est atteint d'une insuffisance rénale ou surrénalienne, celle-ci entraîne un problème d'élimination du potassium et donc une hyperkaliémie.

Une hyperkaliémie peut également être due à un diabète, une insuffisance cardiaque, une acidose ou une lyse cellulaire (15).

Lors d'une lyse cellulaire, il y a une libération de potassium extracellulaire, ce qui peut provoquer une hyperkaliémie. Cette lyse peut survenir suite à une lyse tumorale, mais également suite à une rhabdomyolyse provoquée par un traumatisme (accident de la voie publique, tentative de suicide, chute ...).

Il existe également des médicaments connus comme pouvant provoquer une hausse de la kaliémie, car ceux-ci empêchent le rein d'éliminer le potassium en quantité normale. Ce sont les classes de médicaments suivantes : les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (7), les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II), les diurétiques hyperkaliémifiants (spironolactone, amiloride, ...) (5) (6), certains médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) et les héparines (16).

2.2.5. Risques et prise en charge de l'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie modérée est généralement asymptomatique, mais elle peut se manifester par une faiblesse musculaire.

Les risques d'une kaliémie très élevée sont d'ordre cardiaque et peuvent aller jusqu'à l'arrêt cardiovasculaire (4).

La prise en charge de l'hyperkaliémie dépend de sa gravité. Dans les deux cas, la recherche d'un facteur favorisant est effectuée.

Dans le cas d'une hyperkaliémie modérée, la prise en charge consiste en une correction des facteurs favorisants, associée si besoin à une résine échangeuse d'ions (Kayexalate[®], Resikali[®]) (3).

Une hyperkaliémie sévère nécessite une prise en charge en milieu hospitalier, et peut être traitée par de l'insuline-glucose, des sels de calcium ± des béta-2 agonistes en nébulisation ou en IV. La correction des facteurs favorisants doit également être faite. Dans l'hypothèse où la kaliémie ne se normalise pas, une dialyse pourra être envisagée (4).

Partie 2 : Revue de la littérature, état actuel des connaissances

Cette deuxième partie a pour but de résumer les principaux articles publiés sur le sujet afin de faire un état des lieux des connaissances actuelles.

Ce travail de bibliographie a aussi permis d'élaborer les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude présentée dans la 3^{ème} partie, en se basant sur les paramètres déjà étudiés et les pistes envisagées par les différents auteurs.

Caulder et al. ont réalisé une étude observationnelle, rétrospective sur des patients infectés par le VIH, en étudiant un premier groupe traité par Bactrim[®] à des doses prophylactiques (doses faibles), et un second à doses curatives (doses élevées) pour la PJP. Leur objectif principal était de déterminer si les effets indésirables liés au Bactrim[®] étaient dose-dépendants ou non chez des patients à haut risque, ici infectés par le VIH. Deux effets indésirables ont été étudiés : l'hyperkaliémie et l'élévation de la créatininémie. Un des objectifs secondaires était l'étude des facteurs (hôte ou médicamenteux) potentiellement liés aux hyperkaliémies et à l'élévation de la créatininémie.

Leurs résultats montrent qu'il n'y a pas plus d'effets indésirables médicamenteux dans le groupe à forte dose, mais que les effets indésirables s'y déclarent plus tôt dans ce groupe (6^{ème} vs 9^{ème} jour de traitement) et que les hyperkaliémies développées nécessitent une intervention thérapeutique (8).

Dans le rapport de cas de Khorvash et al., une patiente traitée par forte dose de Bactrim[®] pour une PJP a présenté une hyperkaliémie modérée et une hyponatrémie sévère au 10^{ème} jour de traitement (6).

Chan et al. ont effectué une analyse post-hoc à la suite d'un essai contrôlé randomisé. L'essai portait sur le traitement de pneumopathie avec un groupe traité par Bactrim[®] et l'autre par un placebo.

Ils ont obtenu des résultats qui ont montré une augmentation significative de la concentration de potassium sérique dans le groupe traité par Bactrim[®] au bout de 6 semaines de traitement.

Ils ont par la suite exclu les patients avec un traitement concomitant pouvant influencer la kaliémie, et là encore l'augmentation était significative. Ils soulignent que - malgré l'augmentation de la kaliémie souvent mineure chez une petite partie de la cohorte - l'hyperkaliémie était d'importance clinique (5).

L'étude réalisée par Plantaz et al. aux Pays-Bas avait pour but dans un premier temps de comparer l'augmentation du potassium sérique chez les patients traités par cotrimoxazole IV *versus* ceftriaxone IV. Leur deuxième objectif était d'évaluer l'adhésion ou non aux directives néerlandaises, à savoir la surveillance du potassium sérique chez les patients à haut risque traités par Bactrim®. Les résultats de cette étude les ont amené à conclure que le cotrimoxazole en IV était bel et bien responsable d'une augmentation significative de la kaliémie, mais surtout que les directives n'étaient que très peu suivies. Ils rappellent donc la nécessité de suivre le taux de potassium lors d'une instauration de Bactrim® (2).

Dans leur article, Rizk et al. s'intéressent aux mécanismes de l'hyperkaliémie induite par les médicaments chez les patients ayant subi une transplantation rénale, ainsi qu'à sa gestion. Les recommandations pour l'usage du Bactrim® diffèrent en termes de dose et de fréquence, mais il est acté que la prise quotidienne à double concentration quotidien entraîne plus de risques d'hyperkaliémie. Des études menées (26) ont montré que dans le cadre d'une prophylaxie pour la PJP, une dose unique de Bactrim® trois fois par semaine, serait au moins aussi efficace qu'une dose quotidienne. Ils suggèrent donc qu'une étude soit réalisée chez des receveurs de greffe afin de pouvoir adopter cette stratégie. Dans un second temps, ils évoquent les alternatives telles que la dapsonne ou l'atovaquone, qui ne sont pas des traitements de première intention, mais qui peuvent être utilisées en deuxième ligne chez un patient qui a présenté une hyperkaliémie secondaire au Bactrim® (11).

Le rapport de cas publié par Noto et al. a pour objet deux patients traités pour une pneumonie à *Pneumocystis* par Bactrim®. Dans les deux cas, les patients ont développé une hyponatrémie ainsi qu'une hyperkaliémie sévère. Les deux personnes ont en commun d'avoir reçu un traitement par fortes doses de Bactrim®. La première a développé une hyperkaliémie 3 jours après l'initiation du traitement, et une hyponatrémie 4 jours après. Pour la deuxième personne, les deux troubles se sont déclarés au 6^{ème} jour de traitement. Dans les deux cas, il y a eu perfusion de bicarbonate de sodium et privation de potassium pour limiter les troubles. En outre, le rapport précise que les effets ont été réversibles à l'arrêt du Bactrim® (17).

Une étude rétrospective réalisée par Greenberg et al. s'intéresse à une cohorte de patients infectés par le VIH, constituée d'un panel de 51 patients. 25 d'entre eux, le groupe contrôle, ont été traités par fortes doses de Bactrim® pour une PJP. Les 26 autres constituent le groupe témoin.

Les résultats ont montré une augmentation significative de la kaliémie dans le groupe traité par cotrimoxazole entre le 9^{ème} et le 10^{ème} jour. Cette hyperkaliémie s'est normalisée à l'arrêt de l'antibiotique. Il y a également eu, dans ce groupe traité, une augmentation de l'urée sanguine ainsi que de la créatininémie.

Ils ont donc conclu qu'une forte dose de Bactrim[®] chez les patients VIH+ entraîne une augmentation du potassium sérique (9).

Mohan et al. se sont intéressés à la co-prescription de prednisolone avec du Bactrim[®] et de l'influence de cette combinaison sur l'hyperkaliémie. Cette étude a été réalisée dans un groupe de 30 personnes avec un groupe Bactrim[®] + prednisolone et un groupe Bactrim[®] seul. Au vu de l'activité minéralocorticoïde de la cortisone, ils s'attendaient à observer une diminution de l'incidence d'hyperkaliémie dans le groupe traité par prednisolone. C'est l'effet inverse qui s'est produit, ils n'ont donc pas pu conclure à un effet protecteur des corticoïdes (12).

Choi et al. ont décrit le cas d'un patient de 53 ans, testé positif au VIH à son arrivée à l'hôpital. Lors de son hospitalisation, il est traité par cotrimoxazole pour une PJP, ainsi que par prednisone. Durant les cinq premiers jours de traitement, le potassium sérique a augmenté, mais s'est stabilisé à 5,3 - 5,5 mmol/L. Au 9^{ème} jour, un pic de kaliémie à 7,9 mmol/L a été atteint. Les paramètres biologiques ont été corrigés et le traitement modifié, ce qui a entraîné un retour à la normale de la kaliémie (18).

Gentry et al. ont réalisé une étude rétrospective sur 5 ans, en analysant les dossiers de 6 162 patients ayant reçu du Bactrim[®] toutes doses confondues, en ambulatoire. 4 856 patients ont été traités à dose standard et 1 306 avec une dose élevée, pour une durée d'environ 10 jours. L'objectif était de déterminer l'incidence de l'hyperkaliémie et des lésions rénales aiguës.

Les résultats montrent que les hyperkaliémies étaient plus fréquentes (3,06% contre 1,05%) et plus sévères dans le groupe à forte dose, idem pour les lésions rénales aiguës (1,99% contre 0,7%). Les hyperkaliémies ont été découvertes au 12^{ème} jour et les lésions rénales au 10,5^{ème} jour, avec une fréquence plus élevée chez les hommes dans les deux cas. D'autres facteurs de risque ont été mis en avant, par exemple une élévation de la concentration de créatinine sérique au départ, ainsi qu'un traitement concomitant par IEC.

Une association significative a été mise en évidence entre le développement d'une lésion rénale aiguë et d'une hyperkaliémie. Des études prospectives sont nécessaires pour valider ces résultats (7).

Fralick et al. se sont intéressés au lien entre la mort subite de patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et l'ajout du Bactrim® (vs amoxicilline). C'est une étude de cas témoins rétrospective sur 17 ans, recensant 39 879 morts subites, dont 1 110 après l'instauration d'un antibiotique.

Les résultats montrent un risque accru de mort subite suite à l'instauration du Bactrim® (odds ratio de 1,38). Ils ont émis l'hypothèse que ce soit dû à une hyperkaliémie (21).

Le risque de coma hypoglycémique a été étudié par Conan et al. chez les personnes non diabétiques. Leur étude porte sur le cas d'un patient insuffisant rénal chronique traité pour PJP par cotrimoxazole à dose adaptée à sa fonction rénale. Au 12^{ème} jour de traitement, le patient a présenté une insuffisance rénale aiguë, une hyperkaliémie à 6,5 mmol/L, une acidose métabolique non compensée, et une hypoglycémie à 0,24 g/L. Le patient a été pris en charge en réanimation et son traitement a été modifié (23).

Higashioka et al. se sont intéressés au risque d'hyperkaliémie sous faible dose de Bactrim®. Ils ont pour cela étudié une cohorte de 186 patients, avec une dose de Bactrim® prophylactique pour la PJP. Les résultats ont montré un taux de 17,2% d'hyperkaliémie, avec un pic au 12^{ème} jour de traitement. Ils ont aussi mis en avant le fait que la prescription d'IEC et/ou d'ARA chez les insuffisants rénaux était un facteur de risque majeur d'hyperkaliémie chez les patients sous Bactrim® à faible dose (10).

Un autre rapport publié par Nickels et al. expose le cas d'une patiente qui s'est présentée aux urgences après 4 jours de traitements par Bactrim®. Les analyses biologiques ont montré un taux de sodium à 124 mmol/L et un taux de potassium à 8,3 mmol/L. Après plusieurs jours d'hospitalisation, ses paramètres biologiques se sont normalisés. La patiente ne présentant pas d'anomalie rénale, cet effet indésirable a été attribué au Bactrim® associé à l'un de ses traitements habituels, le Lisinopril (IEC) (24).

Hsu et al. ainsi que Perazella et al. ont effectué des revues de la littérature sur les hyperkaliémies en fonction de la dose de Bactrim®.

L'article de Hsu et al., reprend tout d'abord celui de Medina et al. (27), détaillant une étude de comparaison de traitement chez des patients au stade de Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise (SIDA). Les 60 patients sont traités pour une PJP pendant 21 jours, soit par voie orale,

soit par TMP/SMX soit par TMP/dapsone. Les résultats montrent une apparition d'un plus grand nombre d'hyperkaliémies modérées dans le groupe TMP/dapsone (53% contre 20%). L'article conclut sur le fait que le TMP est retrouvé en plus grande concentration dans le groupe TMP/dapsone. Les auteurs émettent l'hypothèse que ce résultat serait dû à une interaction entre les deux molécules qui influencerait la métabolisation. Vient ensuite l'article de Mills et al. (28), qui avait pour objectif de prouver que les hyperkaliémies étaient dues au TMP à hautes doses et non à la dapsone. Une étude a donc été réalisée sur 18 patients au stade SIDA, traités par dapsone uniquement. Aucun cas d'hyperkaliémie n'a été détecté contrairement à l'article de Medina et al., démontrant ainsi que les hyperkaliémies font suite à la prise de TMP (13) (1).

Partie 3 : Étude rétrospective

1. Matériel et méthodes

1.1. Objectifs de l'étude

Avant de mettre en place l'étude, trois grands objectifs ont été définis :

- Déterminer la fréquence des troubles métaboliques causés par le Bactrim[®] en IV (hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie, Insuffisance Rénale (IR))
- Déterminer si l'hyperkaliémie causée par le Bactrim[®] est corrélée à d'autres paramètres biologiques (pH, Bicarbonate (HCO), Pression Partielle en Oxygène (pO₂), urée, Débit de Filtration Glomérulaire (DFG))
- Évaluer les facteurs liés au patient et/ou aux médicaments concomitants

1.2. Extraction et sélection des données

La base de données anonymisée a le numéro CNIL 17-253.

L'étude réalisée est rétrospective et porte sur les données anonymisées des 9 dernières années, dans le service de réanimation de l'hôpital Lyon Sud. Ainsi, les données ont été extraites sur une période s'étendant d'août 2014 (début d'utilisation du logiciel ICCA en réanimation) à février 2023 (début du recueil des données pour cette étude).

Toutes les données des patients ayant effectué un séjour en réanimation à Lyon Sud et ayant reçu du Bactrim[®] sur cette période ont été analysées. Le groupe initial, ainsi constitué, représente 219 patients.

L'inclusion ou non des patients s'est faite sur la base de critères qui sont les suivants :

Critères d'inclusion :

- Bactrim[®] par voie IV
- Traitement par Bactrim[®] ≥ 5 jours consécutifs

Critères d'exclusion :

- Traitement habituel par Bactrim[®]
- Bactrim[®] Per Os (PO)
- Période de wash-out < 7 jours entre deux instaurations de Bactrim[®]

Le but de l'étude étant de travailler sur de fortes doses de Bactrim[®], la voie orale a été éliminée pour se concentrer sur l'administration IV. Les patients avec une durée de traitement inférieure à 5 jours n'ont également pas été inclus, car les hyperkaliémies provoquées par le Bactrim[®] sont retrouvées après plus de 5 jours de traitement, dans la littérature.

Une période de wash-out est une période pendant laquelle le patient ne prend pas de principe actif. Elle permet au patient d'éliminer le principe actif précédemment instauré.

Paramètres étudiés :

- Données démographiques : sexe, âge et poids d'entrée
- Indication du Bactrim[®]
- Indice de Gravité Simplifié (IGS II)
- Posologie de l'antibiotique : journalière, dose cumulée et posologie poids
- Décès ou non du patient
- Valeurs biologiques à différents temps : kaliémie, natrémie, glycémie et DFG
- Si survenue d'une hyperkaliémie : les valeurs du pH, HCO₃⁻, pO₂, urée, DFG au pic de l'hyperkaliémie
- Présence ou absence de facteurs de comorbidité : VIH, hémopathie maligne, syndrome de lyse tumorale, traumatisme (accident de la voie publique, chute, tentative de suicide ...), insuffisance cardiaque, hépatique ou surrénale, dialyse, diarrhées et/ou vomissements lors du séjour
- Médicaments qui pourraient potentiellement perturber les paramètres biologiques

L'IGS II est un score de gravité utilisé en réanimation. Il est compris entre 0 et 163 points et est calculé à partir de différentes variables physiologiques. Plus le score est élevé, plus l'état de santé du patient est considéré comme grave. Ce score est utilisé pour apprécier la sévérité de l'ensemble des patients d'un service de réanimation. Il est utilisé collectivement, mais pas individuellement.

Les valeurs biologiques (kaliémie, natrémie, glycémie et DFG) ont été relevées suivant une périodicité définie comme suit. Les valeurs initiales, tout d'abord, qui correspondent aux valeurs le jour de l'entrée du patient dans le service. Une fois le traitement introduit, les valeurs

ont été relevées à J8 de l'initiation. Et lorsque les valeurs étaient disponibles, un recueil a été effectué 48h après l'arrêt du cotrimoxazole.

Les valeurs du pH, HCO₃⁻, pO₂, urée, DFG ont été recueillies au moment du pic de l'hyperkaliémie, pour les patients chez qui elle est apparue.

Pour objectiver l'apparition d'une hyperkaliémie, d'une hyponatrémie, d'une hyperglycémie ou d'une insuffisance rénale au cours du traitement, les seuils suivants ont été choisis :

- Hyperkaliémie : kaliémie (K⁺) ≥ 5,5 mmol/L
- Hyponatrémie : natrémie (Na⁺) ≤ 130 mmol/L
- Hypoglycémie : glycémie ≤ 3,8 mmol/L
- Insuffisance rénale : clairance rénale ≤ 30 mL/min/1,73m²

1.3. Analyse des données

L'analyse des données a été effectuée à l'aide de plusieurs tests statistiques.

Pour les valeurs qualitatives, c'est le test du Khi-deux qui a été utilisé, l'expression des valeurs se fait en pourcentage et en valeur absolue.

Les valeurs quantitatives nécessitent d'abord un test de Shapiro-Wilk afin de déterminer la normalité ou non des variables. Lorsque les variables sont normales, un test t de Student est réalisé et les données sont exprimées en moyenne ± écart-type. Les variables qui ne suivaient pas une loi normale sont comparées par un test de Mann-Whitney et sont exprimées en médiane et quartiles 25 et 75%.

Une analyse univariée a également été réalisée dans le but de comparer le groupe ayant développé une hyperkaliémie au cours de l'hospitalisation vs. le groupe n'ayant pas développé d'hyperkaliémie. Pour finir, une analyse multivariée a été menée en utilisant une régression logistique, ceci dans le but d'étudier l'odds ratio et l'Aire Sous la Courbe (AUC). Une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative (Logiciel SAS JMP 17.1).

Pour rappel, un odds ratio de 1 correspond à une absence d'effet. Plus l'odds ratio est inférieur à 1, plus l'effet est bénéfique et plus il est supérieur à 1, plus il est délétère. L'aire sous la courbe représente la sensibilité en fonction de la spécificité d'un marqueur. Si AUC est de 0,5 le marqueur est alors non informatif. Plus AUC est proche de 1, plus le marqueur est spécifique et sensible.

2. Résultats

Au total, 843 prescriptions de Bactrim® ont été extraites de la base de données. Après élimination des doublons, le groupe initial est constitué de 219 patients. Une fois les critères d'inclusion et d'exclusion appliqués, il reste 70 patients. Parmi les 149 patients exclus, 103 l'ont été car la durée de leur traitement était inférieure à 5 jours, 29 car ils étaient traités par Bactrim® par voie orale, 18 parce qu'ils recevaient déjà du Bactrim® en traitement habituel, et 17 en raison d'une durée de suspension de leur traitement par Bactrim® sans période de wash-out suffisante. La cohorte des 70 patients inclus sera par la suite désignée sous le nom de « population générale »

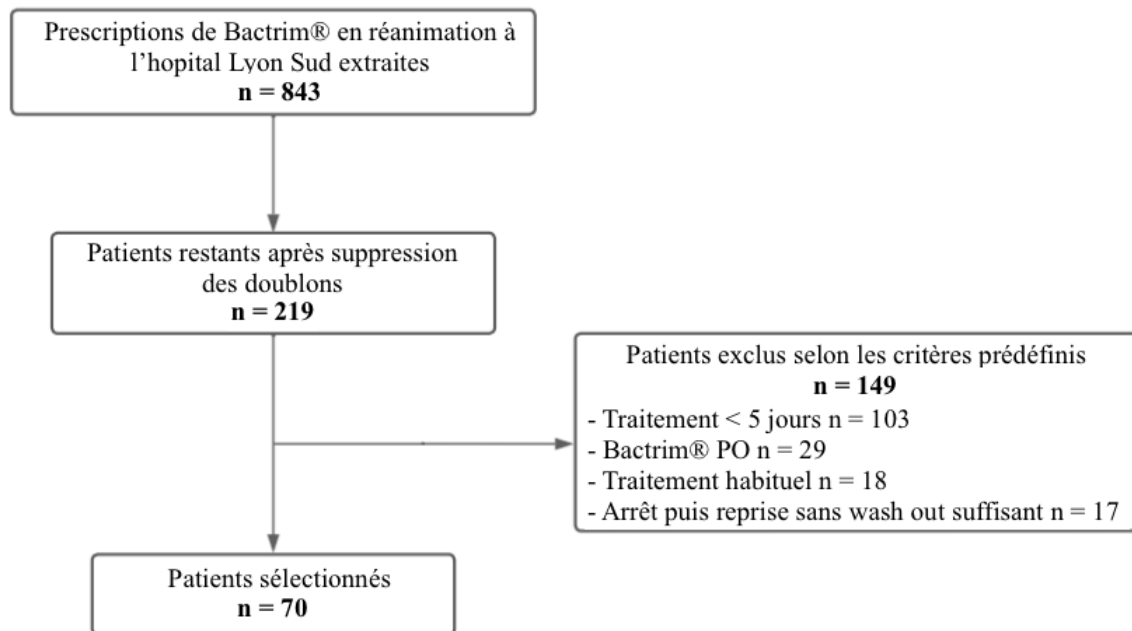


Figure 5 : Flow chart

2.1. Description de la population générale

2.1.1. Description globale de la population générale

L'analyse statistique montre qu'au sein de la population générale, la grande majorité des patients sont des hommes (75,7%), qui ont un âge médian de 65,5 ans et un poids médian de 70,3 kg.

Dans cette population, les principales indications de l'utilisation du Bactrim® sont des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (42,9%) ou à *Stenotrophomonas maltophilia*

(37,1%). Dans certains cas, les pneumopathies sont d'origine indéterminée et les cas restants ne sont pas des pathologies pulmonaires.

On retrouve un IGS II qui a une valeur moyenne de 46,8.

En moyenne, les patients sont sous traitement antibiotique pendant 9 jours avec 3600 mg/jour de Bactrim®. Ces résultats peuvent aussi être exprimés en dose cumulée, qui est de 26 400 mg en moyenne et en doses poids qui sont respectivement de 49 mg/kg/jour pour le sulfaméthoxazole et de 9,8 mg/kg/jour de triméthoprime.

Au sein de cette population générale, le nombre de décès approche les 46%. En sachant que le taux moyen de mortalité dans le service de réanimation de Lyon Sud est de 15%, le groupe étudié à un taux de mortalité beaucoup plus élevé.

Paramètres descriptifs	Valeurs
Sexe	75,7% d'hommes (53)
Age (ans)	65,5 (56,3 – 75)
Poids d'entrée (kg)	70,3 (59 – 80)
Indication	42,9% <i>Pneumocystis jirovecii</i> (30) 37,1% <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (26) 11,4% indication autre (8) 8,6% pneumopathie indéterminée (6)
Indice de Gravité Simplifié II	46,8 ± 16,9
Durée de traitement (jour)	9 (7 – 12)
Dose / jour (mg/jour)	3600 (2400 - 4800)
Dose cumulée (mg)	26400 (16800 – 49000)
Dose poids SMX (mg/kg/jour)	49 (28 – 75,6)
Dose poids TMP (mg/kg/jour)	9,8 (5,6 – 15,1)
Décès	45,7% de décès (32)

Tableau 1 : Description globale de la population générale

2.1.2. Paramètres biologiques de la population générale

Une multitude de paramètres biologiques ont été étudiés. Pour la kaliémie, la natrémie, la glycémie et le DFG, les premières données disponibles au cours de l'hospitalisation (notées « initial(e) ») ont été recueillies, ainsi que les données au 8^{ème} jour de traitement par Bactrim®, puis 48 heures après l'arrêt de l'antibiotique. Ces données ont été récupérées pour tous les patients, quand elles étaient disponibles.

Pour les patients dont les valeurs étaient supérieures ou inférieures aux seuils précédemment fixés, donc les patients qui ont développé une hyperkaliémie, une hyponatrémie, une hypoglycémie et/ou une insuffisance rénale, la durée, le délai ainsi que le pic de cet effet ont été recueillis.

Enfin pour les patients ayant développé une hyperkaliémie en cours de traitement par Bactrim[®], les valeurs ont été recueillies le jour du pic, pour le pH, les HCO, la pO₂, l'urée et le DFG.

Les données concernant la concentration plasmatique de sodium ainsi que la glycémie ont été analysées statistiquement, mais celles-ci n'ont pas démontré de résultats significatifs, c'est pourquoi elles n'apparaîtront pas par la suite.

L'étude des paramètres biologiques de la population générale a montré que les valeurs de la kaliémie initiale sont normales pour tous les patients. Au cours du traitement par Bactrim[®], 25,7% des patients ont développé une hyperkaliémie, ce qui correspond à 16 hyperkaliémies modérées (K⁺ entre 5,5 et 6,5 mmol/L) et 2 hyperkaliémies sévères (K⁺ > 6,5 mmol/L). Pour ces patients, les valeurs médianes sont les suivantes : une durée de l'hyperkaliémie courte d'environ 2 jours qui apparaît au bout du 6,5^{ème} jour, avec un pic de potassium sérique à 5,8 mmol/L. Les mesures effectuées 48 heures après l'arrêt du Bactrim[®] montrent que la kaliémie retourne à la normale pour la plupart des patients et y tend pour les autres.

Valeurs de la kaliémie (mmol/L)	5,5	5,6	5,7	5,8	6	6,2	6,3	6,4	6,9	7,6
Nombre de patients	1	2	3	4	1	2	1	2	1	1

Tableau 2 : Valeurs des pics d'hyperkaliémie

En s'intéressant plus particulièrement aux paramètres biologiques du rein, on constate que la moyenne du DFG initial est de 78 mL/min/1,73m², avec 10% de patients en insuffisance rénale sévère à l'entrée. Au cours du traitement, 17% des patients ont développé une insuffisance rénale sévère. Pour rappel, une IR se définit par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m² et celle-ci est considérée comme sévère lorsque le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73m².

La durée des IR sévères développées est en moyenne de 4,1 jours. Celles-ci surviennent dans un délai moyen de 4,2 jours.

L'analyse des valeurs du DFG, 48 heures après l'arrêt du Bactrim[®], montre pour la majorité des patients un retour à la normale de la fonction rénale, et pour les autres une amélioration de la fonction rénale.

L'analyse des patients ayant développé une hyperkaliémie comprend l'étude des valeurs suivantes, recueillies le jour du pic de potassium :

- un pH moyen de $7,3 \pm 0,1$
- des HCO avec une valeur moyenne de $21,6 \pm 5,3$ mmol/L
- une pO₂ qui a pour médiane 11,7 (8,5 – 13,3) Kpa
- une urée moyenne à $22 \pm 11,1$ mmol/L
- un DFG médian de 52 (32 – 90) mL/min/1,73m²

Paramètres biologiques	Valeurs
Kaliémie initiale (mmol/L)	4 ± 0,6
Hyperkaliémie	25,7% (18)
Durée hyperkaliémie (jour)	2 (1 – 2)
Délai hyperkaliémie (jour)	6,5 (5 – 8,5)
Pic hyperkaliémie (jour)	5,8 (5,7 – 6,3)
Kaliémie à 8 jours de traitement (mmol/L)	4,2 ± 0,8
Kaliémie 48h après arrêt (mmol/L)	3,9 (3,5 – 4,6)
Insuffisance rénale sévère initiale	10% (7)
DFG initial (mL/min/1,73m ²)	78 (52 – 90)
Insuffisance rénale sévère développée	17% (12)
Durée insuffisance rénale (jour)	4,1 ± 2,7
Délai insuffisance rénale (jour)	4,2 ± 2,7
Pic insuffisance rénale (jour)	22,6 ± 6
DFG à 8 jours de traitement (mL/min/1,73m ²)	85,5 (43,5 – 90)
DFG 48h après arrêt (mL/min/1,73m ²)	90 (71 – 90)
pH jour hyperkaliémie	7,3 ± 0,1
HCO jour hyperkaliémie (mmol/L)	21,6 ± 5,3
pO ₂ jour hyperkaliémie (Kpa)	11,7 (8,5 – 13,3)
Urée jour hyperkaliémie (mmol/L)	22 ± 11,1
DFG jour hyperkaliémie (mL/min/1,73m ²)	52 (32 – 90)

Tableau 3 : Paramètres biologiques de la population générale

2.1.3. Troubles associés dans la population générale

L'étude de la population générale a montré qu'aucun patient n'était porteur du VIH. Il en est de même pour le syndrome de lyse tumorale qui n'a été trouvé chez aucun des individus. Ce sont les hémopathies malignes qui ont été retrouvées le plus fréquemment, avec un total de 25,7% des patients de cette population. Il y a 7 patients (10%) qui ont été hospitalisés suite à un traumatisme.

Pour le reste des paramètres étudiés, on retrouve 10% d'insuffisances cardiaques connues, une insuffisance surrénale, et une insuffisance hépatique. Deux patients étaient déjà dialysés avant leur entrée dans le service.

Lors de leur séjour hospitalier, 37,1% des patients ont eu des diarrhées et/ou vomissements.

Troubles associés	Valeurs
VIH	0%
Hémopathie maligne	25,7% (18)
Syndrome de lyse tumorale	0%
Traumatisme	10% (7)
Insuffisance cardiaque	10% (7)
Insuffisance hépatique	1,4% (1)
Insuffisance surrénale	1,4% (1)
Dialyse	2,9% (2)
Diarrhées / vomissements	37,1% (26)

Tableau 4 : Troubles associés dans la population générale

2.1.4. Traitements concomitants dans la population générale

Certaines molécules sont connues pour leur impact probable sur certaines valeurs biologiques, notamment la kaliémie. C'est pour cela que tous les traitements prescrits sur la même période que le Bactrim® ont eux aussi été étudiés.

Parmi les molécules surveillées, ce sont les diurétiques de l'anse et les corticoïdes qui ont majoritairement été prescrits, avec respectivement 71,4% et 67,1% de prescriptions sur la même période que le Bactrim®. Il y a également eu beaucoup de supplémentation potassique (58,6%). Un quart des patients se sont vu administrer du Resikali® et/ou du Kayexalate®, de même pour les bêtabloquants.

En raison de leur état de santé, sept patients ont reçu des IEC, des épargneurs potassiques, et/ou de la Célocurine®. Trois d'entre eux ont reçu des bicarbonates par voie IV.

Il n'y a en revanche eu aucune prescription d'AINS ou d'ARA II.

Traitements concomitants	Valeurs
IEC	10% (7)
ARA II	0%
Epargneur potassiques	10% (7)
Diurétique de l'anse	71,4% (52)
Béta bloquant	24,3% (17)
AINS	0%
Corticoïde	67,1% (47)
Resikali® / Kayexalate®	25,7% (18)
Bicarbonates IV	4,3% (3)
Supplémentation K ⁺	58,6% (41)
Celocurine®	10% (7)

Tableau 5 : Traitements concomitants dans la population générale

2.2. Description par groupe

L'un des objectifs de cette étude étant de déterminer si certains paramètres peuvent avoir ou non un rôle dans l'apparition de l'hyperkaliémie, cette partie a pour objet la comparaison des patients qui ont développé une hyperkaliémie (18 patients) et ceux qui n'en ont pas développé (52 patients).

Les patients ont donc été répartis en deux groupes distincts. Ceux-ci seront ensuite désignés comme suit : « groupe hyperkaliémie » pour les 18 patients qui ont développé une hyperkaliémie, et « groupe témoin » pour les 52 autres patients.

2.2.1. Description globale des groupes

La comparaison des deux groupes n'a montré aucune différence significative, hormis la dose cumulée.

En effet, la posologie par jour de Bactrim® est plus élevée dans le groupe hyperkaliémie (médiane de 4 800 mg/jour contre 2 700 mg/jour dans le groupe témoin) sans que cette différence soit significative au niveau statistique. Mais lorsque l'on compare les doses cumulées, on obtient une p-value de 0,016, ce qui montre que la dose cumulée est significativement plus élevée dans le groupe qui a développé une hyperkaliémie que dans le groupe témoin (46 200 mg contre 24 000 mg).

Paramètres descriptifs	Hyperkaliémie	Sans hyperkaliémie	p
Sexe	72,2% d'hommes (13)	76,9% d'hommes (40)	0,689
Age (ans)	64,5 (55,3 – 76,8)	66,5 (57,8 – 75)	0,936
Poids d'entrée (kg)	70,3 (59,5 – 79,1)	71 (59 – 80,1)	0,920
Indication	61,1% <i>Pneumocystis jirovecii</i> (11) 27,8% <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (5) 5,6% indication autre (1) 5,6% pneumopathie indéterminée (1)	40,4% <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (21) 36,5% <i>Pneumocystis jirovecii</i> (19) 13,5% indication autre (7) 9,6% pneumopathie indéterminée (5)	0,626
Indice de Gravité Simplifié II	51 ±14,5	45,4 ± 17,5	0,224
Durée de traitement (jour)	9,5 (8 – 14,5)	9 (7 – 10,3)	0,078
Dose / jour (mg/jour)	4800 (2700 – 4800)	2700 (2400 – 4800)	0,235
Dose cumulée (mg)	46200 (26100 – 57600)	24000 (16300 – 39000)	0,016
Dose poids SMX (mg/kg/jour)	62,3 (30,4 – 75)	44,3 (26,9 – 75,8)	0,523
Dose poids TMP (mg/kg/jour)	12,5 (6 – 15)	8,9 (5,4 – 15,2)	0,523
Décès	55,6% de décès (10)	42,3 % de décès (22)	0,331

Tableau 6 : Description globale des groupes

2.2.2. Paramètres biologiques par groupe

L'étude des paramètres biologiques met en évidence des différences significatives entre les deux groupes.

Concernant la kaliémie, les valeurs des deux groupes à l'arrivée dans le service sont comparables. Au bout de 8 jours de traitement antibiotique, la kaliémie est toujours significativement plus élevée dans le groupe hyperkaliémie ($p < 0,001$). Ce n'est que 48 heures après l'arrêt du Bactrim[®] qu'il n'y a plus de différence de concentration plasmatique de potassium entre les deux groupes.

Les paramètres rénaux ont également été étudiés. Ils nous indiquent qu'il n'y a pas plus de patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère avant l'initiation du Bactrim[®] dans le groupe hyperkaliémie, et que les DFG initiaux sont comparables entre les deux groupes.

La comparaison des DFG au cours du traitement antibiotique a montré que le groupe hyperkaliémie a développé plus d'insuffisances rénales que le groupe témoin ($p = 0,005$). En effet, 38,9% des patients du groupe hyperkaliémie ont développé une insuffisance rénale, contre 9,6% dans l'autre groupe. Lorsqu'une IR est développée, elle dure en moyenne plus longtemps chez les patients du groupe témoin ($p = 0,040$), mais il n'y a pas de différence concernant son délai d'apparition ni sa sévérité.

Au bout de 8 jours de traitement, le DFG reste toujours plus faible dans le groupe hyperkaliémie ($p = 0,04$), mais on ne remarque aucune différence 48 heures après l'arrêt de l'antibiotique, avec des DFG de 90 mL/min/1,73m² dans les deux groupes.

Paramètres biologiques	Hyperkaliémie	Sans hyperkaliémie	p
Kaliémie initiale (mmol/L)	4,3 ± 0,7	4 ± 0,6	0,068
Kaliémie à 8 jours de traitement (mmol/L)	4,8 ± 0,8	3,9 ± 0,7	< .001
Kaliémie 48h après arrêt (mmol/L)	3,9 (3,4 – 4,8)	3,9 (3,5 – 4,5)	0,834
Insuffisance rénale sévère initiale	11,1% (2)	9,6% (5)	0,855
DFG initial (mL/min/1,73m ²)	64,5 (47,5 – 79,5)	84 (52 – 90)	0,101
Insuffisance rénale sévère développée	38,9% (7)	9,6% (5)	0,005
Durée insuffisance rénale (jour)	2,3 ± 1,9	6 ± 2,2	0,040
Délai insuffisance rénale (jour)	5,2 ± 2,7	2,8 ± 2,1	0,171
Pic insuffisance rénale (jour)	23,8 ± 6,9	21,2 ± 5,1	0,496
DFG à 8 jours de traitement (mL/min/1,73m ²)	80 (31,5 – 87)	90 (57 – 90)	0,040
DFG 48h après arrêt (mL/min/1,73m ²)	90 (46 – 90)	90 (73 - 90)	0,461

Tableau 7 : Paramètres biologiques par groupe

2.2.3. Troubles associés par groupe

La comparaison des troubles associés de chacun des deux groupes n'a montré aucune différence significative.

Troubles associés	Hyperkaliémie	Sans hyperkaliémie	p
Hémopathie maligne	22,2% (4)	26,9% (14)	0,694
Traumatisme	11,1% (2)	9,6% (5)	0,855
Insuffisance cardiaque	16,7 (3)	7,7 (4)	0,274
Insuffisance hépatique	0	1,9% (1)	0,553
Insuffisance surrénale	0	1,9% (1)	0,553
Dialyse	5,6% (1)	1,9% (1)	0,425
Diarrhées / vomissements	44,4% (8)	34,6% (18)	0,457

Tableau 8 : Troubles associés par groupe

2.2.4. Traitements concomitants par groupe

Les traitements administrés sur la période de traitement antibiotique et connus pour potentiellement perturber les valeurs biologiques - notamment la kaliémie - ont été comparés entre les deux groupes. Aucune différence significative n'a été mise en évidence, hormis pour l'administration de Resikali® et/ou Kayexalate® qui a été plus fréquente dans le groupe hyperkaliémie (prescrits dans 61,1% des cas), que dans le groupe témoin ($p < 0,001$).

Traitements concomitants	Hyperkaliémie	Sans hyperkaliémie	p
IEC	5,6% (1)	11,5% (6)	0,466
Epargneur potassiques	0	13,5% (7)	0,101
Diurétique de l'anse	77,8% (14)	73% (38)	0,694
Béta bloquant	33,3% (6)	21,2% (11)	0,299
Corticoïde	83,3% (15)	61,5% (32)	0,090
Resikali® / Kayexalate®	61,1% (11)	13,5% (7)	< 0,001
Bicarbonates IV	5,6% (1)	3,8% (2)	0,758
Supplémentation K ⁺	44,4% (8)	63,5% (33)	0,158
Celocurine®	16,7% (3)	7,7% (4)	0,274

Tableau 9 : Traitements concomitants par groupe

2.3. Analyse multivariée

Suite aux résultats établis à partir de la comparaison de groupe, une analyse multivariée a été réalisée pour rechercher des liens éventuels entre le développement d'une hyperkaliémie et d'autres paramètres.

Dans ce modèle, seul le développement d'une insuffisance rénale sous Bactrim® est associé de manière indépendante au développement d'une hyperkaliémie.

L'Odds ratio calculé est de 6,1 [1,5 – 26,3], la p-value de 0,01 et l'AUC de ce modèle est de 0,75.

Rapports de Odds pour IR développée					
Niveau 1	/ Niveau 2	Rapport de Odds	Prob. > khi deux	95% Intervalle de confiance (Vraisemblance)	
				Inférieur	Supérieur
1	0	6,0902353	0,0103*	1,538331	26,301137
0	1	0,1641973	0,0103*	0,0380212	0,6500552

Tableau 10 : Odds ratio

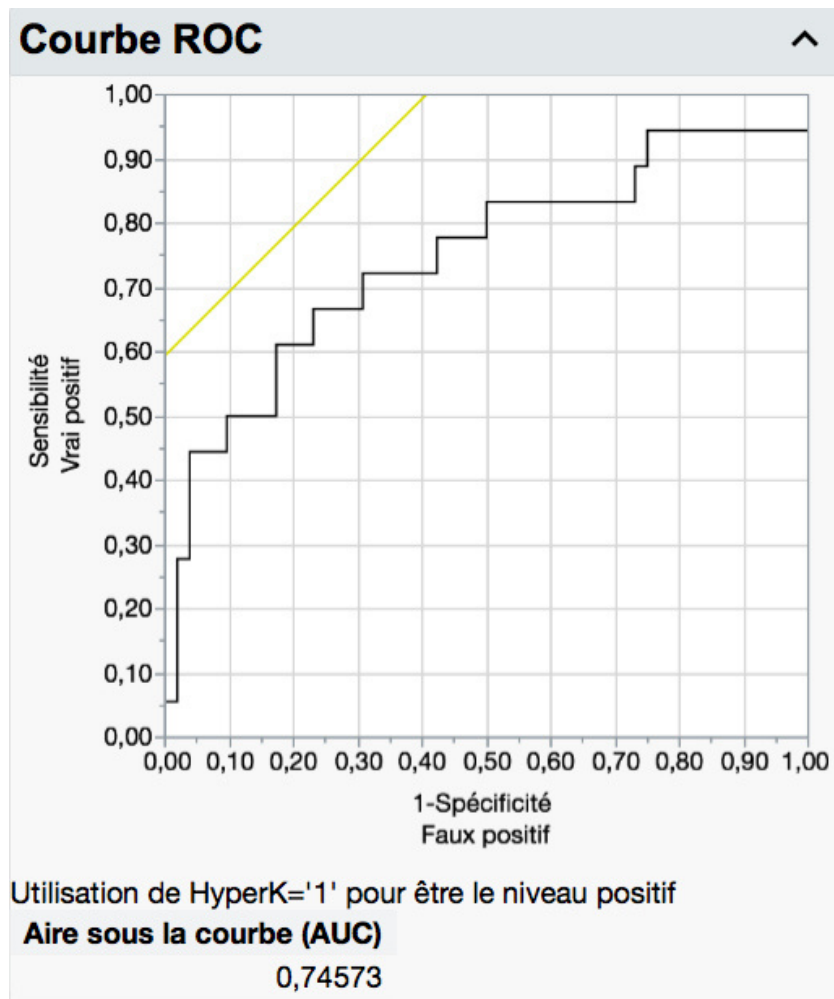


Figure 6 : Aire sous la courbe

3. Discussion

3.1. Discussion des résultats

Les différents tests statistiques ont permis de montrer plusieurs choses. Tout d'abord concernant la population globale, 25,7% des patients ont développé une hyperkaliémie, ce qui correspond à 18 cas d'hyperkaliémie, dont 2 sévères. Cette élévation de la kaliémie a eu lieu dans un délai médian de 6,5 jours. Il y a également 17% des patients qui ont développé une IR sévère, et ce dans un délai moyen de 4,2 jours.

L'analyse des données des deux groupes a permis de montrer qu'ils étaient initialement comparables. En effet, aucune différence significative n'a été démontrée concernant les paramètres descriptifs, excepté la dose cumulée. De plus, les valeurs de kaliémie initiales,

du pourcentage d'insuffisances rénales sévères initiales, ainsi que du DFG initial, sont également comparables. Il n'y a pas non plus de différences entre les troubles associés.

Cette analyse a également démontré des différences statistiquement significatives. C'est le cas notamment de la dose cumulée, qui est plus élevée dans le groupe hyperkaliémie ($p = 0,016$), ce qui laisse penser que ce n'est pas la dose journalière qui impacterait l'hyperkaliémie, mais bien le fait que la dose soit répétée sur la durée.

Le groupe hyperkaliémie a également développé plus d'IR sévères ($p = 0,005$), suggérant que le fait de développer une IR serait un facteur de risque au développement d'une hyperkaliémie sous Bactrim®. Ce qui concorde au niveau chronologique avec un délai d'apparition médian de 6,5 jours pour l'hyperkaliémie, et de 4,2 jours en moyenne pour l'insuffisance rénale.

La comparaison des valeurs à 8 jours de traitement pour la kaliémie ($p < 0,001$) et le DFG ($p = 0,040$) montre que le groupe hyperkaliémie a toujours des valeurs plus élevées que le groupe témoin, mais cela n'est plus le cas pour ces mêmes valeurs 48h après l'arrêt du traitement. La correction de la kaliémie semble donc liée à la correction de l'IR développée, et les effets indésirables réversibles à l'arrêt de l'antibiothérapie.

La durée de l'insuffisance rénale est en moyenne plus longue chez les patients du groupe témoin, mais ce résultat est lié à d'autres facteurs confondants.

En revanche, aucune différence significative n'a été démontrée concernant la prise de traitement concomitant hormis l'administration de Resikali® et/ou Kayexalate®, avec un $p < 0,001$. La prescription de ces traitements reflète uniquement la prise en charge de l'hyperkaliémie.

L'analyse multivariée permet d'associer de manière indépendante le développement d'une insuffisance rénale au développement d'une hyperkaliémie lors d'un traitement par Bactrim®.

L'Odds ratio de 6,1 [1,5 – 26,3] indique que le fait de développer une insuffisance rénale entraîne six fois plus de risques de déclarer une hyperkaliémie.

3.2. Forces de l'étude

Un des points forts de cette étude est le recueil de données, qui a été effectué de manière exhaustive. En effet, tous les patients ayant fait un séjour en réanimation, et ayant reçu au moins une dose de Bactrim®, ont été étudiés. Ceci depuis 2014, année au cours de laquelle

le logiciel de prescription a été mis en place dans le service. Les données recueillies ont permis de constituer un groupe de 219 patients, dont 70 ont été inclus après application des critères d'inclusion et d'exclusion.

D'après mes recherches, aucune étude de cohorte de cette envergure n'a jamais été réalisée sur l'hyperkaliémie induite par Bactrim® en IV, faisant ainsi la force de cette étude.

Les autres points forts sont les objectifs qui ont précisément été définis avant même de commencer le recueil de données – afin de favoriser une bonne qualité de recueil – et l'utilisation de tests statistiques permettant de garantir la qualité des résultats obtenus.

3.3. Limites de l'étude

Cette étude comporte néanmoins quelques limites. Il s'agit en effet d'une étude rétrospective, qui a été réalisée uniquement dans un seul service de l'hôpital, celui de la réanimation.

La durée de traitement a également limité cette étude. En effet, bien que la durée médiane soit de 9 jours, la plupart des patients étaient traités pour une pathologie qui nécessite un traitement par Bactrim® sur une plus longue durée. Cette durée n'a pas pu être honorée, en majeure partie en raison du décès du patient.

Le défaut de données peut également constituer une autre limite de cette étude. En effet, certaines n'étaient pas disponibles pour tous les patients étudiés, notamment les valeurs 48 heures après l'arrêt du traitement antibiotique. L'absence de données collectées est liée soit au décès du patient, soit à sa sortie ou à son changement de service.

Enfin, nous avons décidé d'étudier uniquement les patients traités par voie intraveineuse, ce qui exclut de fait une partie de la population.

3.4. Perspective de l'étude

Étant donné la fréquence de l'hyperkaliémie induite par Bactrim®, il serait intéressant d'approfondir les recherches sur le sujet. Notamment en mettant en place de nouvelles études, si possible de manière prospective et dans plusieurs services hospitaliers différents. Ceci dans le but d'obtenir des résultats encore plus puissants que nous pourrions mettre en parallèle avec cette étude.

Il serait également intéressant d'évaluer la surveillance de la kaliémie, mais aussi du DFG, chez les patients traités par Bactrim® IV, afin de voir si oui ou non cette surveillance est déjà mise en place et – le cas échéant – comment l'améliorer.

L'ensemble de ces études pourrait par exemple permettre de travailler sur des doses cumulées ou doses poids seuil, des doses toxiques pour la fonction rénale et des durées maximales de traitements à respecter en fonction notamment de la fonction rénale du patient traité.

3.5. Concordance / discordance entre la littérature et cette étude

Les résultats obtenus dans cette étude sont en accord avec ce qui est décrit dans la littérature sur plusieurs points.

En effet, la totalité des articles a montré que l'hyperkaliémie induite est réversible à l'arrêt du Bactrim® ce qui est également vérifié dans cette étude.

Le délai d'apparition du pic de l'hyperkaliémie est entre le 6^{ème} et le 12^{ème} jour de traitement dans les différents articles résumés précédemment, et il se situe au 6,5^{ème} jour de traitement dans nos résultats.

L'association entre hyperkaliémie et insuffisance rénale est retrouvée dans l'article de Gentry et al. (7)

Cependant, un article soulève l'hypothèse d'un lien entre certains traitements concomitants (IEC, ARA) et le développement d'une hyperkaliémie (10). Un rapport de cas attribue cet effet indésirable aux IEC (24). Nos résultats n'indiquent pas de différences significatives en présence de traitements concomitants, et ne permettent pas de conclure sur ce point.

Aucun article résumé précédemment ne parle de notion de dose cumulée contrairement à l'étude réalisée ici.

Conclusion

Le Bactrim® reste un antibiotique très utilisé en réanimation, et l'hyperkaliémie est un effet indésirable potentiellement mortel, ce qui justifie une surveillance rénale et ionique étroite lors de son instauration.

Étant donné que la kaliémie retourne à la normale après arrêt de l'antibiotique, et que la prise en charge d'une hyperkaliémie est possible et connue, il est possible – à condition de suivre de près les données biologiques des patients – de pouvoir réagir rapidement si cela est nécessaire.

Le travail réalisé dans le cadre de cette thèse aura permis de montrer que l'incidence de l'hyperkaliémie induite par le Bactrim® en IV est élevée, et de déterminer sa fréquence. L'importance de la dose cumulée est également évoquée dans ce travail, notion qui n'est pas retrouvée dans les différents articles existants. De plus, la population étudiée semble être la plus grande cohorte analysée jusqu'à maintenant, ce qui permet de confirmer des données retrouvées dans des rapports de cas concernant uniquement 1 ou 2 patients.

Conclusions générales

THESE SOUTENUE PAR Mme GARNIER Cassandre

Le Bactrim[®], antibiotique de la famille des sulfamides, a une action bactéricide grâce à l'action synergique des deux molécules qui le composent : le triméthoprim et le sulfaméthoxazole. En effet, cet antibiotique cible la synthèse des folates des bactéries.

Son spectre d'action est large, ce qui lui vaut de nombreuses indications. C'est notamment le traitement de référence dans la prise en charge d'infections à *Pneumocystis jirovecii* et à *Stenotrophomonas maltophilia*.

Cet antibiotique possède une très bonne biodisponibilité ainsi qu'une excellente diffusion (notamment dans la prostate, ce qui permet son utilisation dans les infections urinaires masculines). Étant donné son élimination principalement rénale, un traitement par ce médicament nécessite une adaptation de posologie en cas de fonction rénale détériorée.

Le Bactrim[®] est généralement bien toléré, mais il n'en reste pas dénué d'effets indésirables.

Un certain nombre d'effets secondaires tels que des troubles gastro-intestinaux, cutanés, hématologiques sont connus et décrits depuis la commercialisation de cet antibiotique.

Lors de l'épidémie de VIH survenue dans les années 80 a émergé un effet indésirable jusqu'alors non relaté : l'hyperkaliémie. Cette soudaine apparition s'explique par une moindre tolérance du Bactrim[®] au sein d'une population de patients immunodéprimés.

D'après les études déjà publiées, cette perturbation électrolytique est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du Bactrim[®].

Le travail actuel avait pour objectif de déterminer la fréquence d'apparition de troubles métaboliques et de chercher des facteurs de risques potentiels favorisant la survenue d'une hyperkaliémie chez des patients traités par Bactrim[®] intraveineux pour une durée supérieure à 5 jours. Pour ce faire, les dossiers de tous les patients ayant reçu du Bactrim[®] en service de réanimation de l'hôpital Lyon Sud depuis août 2014 jusqu'à février 2023 ont été étudiés. Cela représentait 219 patients, dont 70 ont été inclus après application des critères d'inclusion et d'exclusion (voie intraveineuse, ≥ 5 jours de traitements consécutifs, pas de traitement habituel par Bactrim[®], période de wash-out > 7 jours entre deux instaurations de Bactrim[®]). Cette cohorte a ensuite été analysée puis séparée en deux groupes distincts en fonction de l'apparition ou non d'une hyperkaliémie. Une comparaison entre les deux groupes a été effectuée par la suite.

Sur une cohorte de 70 patients, 25,7% ont développé une hyperkaliémie (potassium $\geq 5,5$ mmol/L), ce qui est un pourcentage non négligeable. Le délai d'apparition médian de l'hyperkaliémie était de 6,5 jours et celle-ci s'est avérée réversible à l'arrêt du traitement.

La comparaison des deux groupes n'a pas montré de différence significative au niveau de la durée, de la posologie par jour ou par kilogrammes par jour de Bactrim[®], mais une différence significative a été observée concernant la dose cumulée. En effet le groupe ayant développé une hyperkaliémie a reçu une dose cumulée plus élevée ($p = 0,016$). Ce groupe a également développé plus d'insuffisances rénales ($p = 0,05$) avec 38,9% d'insuffisances rénales contre 9,6% dans le groupe qui n'a pas développé d'hyperkaliémie.

Au vu des résultats et de la gravité potentielle d'une hyperkaliémie, plusieurs actions seraient intéressantes à mener. Tout d'abord une évaluation de la surveillance de la kaliémie et du débit de filtration glomérulaire des patients traités par Bactrim[®], afin de voir si cette surveillance est déjà mise en place, et dans le cas où cela ne serait pas le cas, d'apporter des solutions pour l'améliorer. Il serait aussi utile d'élargir les recherches sur ce sujet, notamment en mettant en place de nouvelles études, dans l'idéal de manière prospective et étendues à d'autres services. Ceci pourrait permettre de comparer les différents résultats et donc d'obtenir des résultats plus puissants.

Le travail présenté ici permet donc d'alerter l'ensemble des soignants sur la nécessité de surveiller quotidiennement les valeurs biologiques des patients sous Bactrim[®] et plus particulièrement leur kaliémie et leur fonction rénale. Cette vigilance doit être accrue autour du 4^{ème} jour pour le DFG et entre le 5^{ème} et le 9^{ème} jour pour la kaliémie. Cette surveillance rapprochée permet de réagir rapidement et de potentiellement limiter les effets indésirables.

Une catégorie de la population est plus à risque de développer une hyperkaliémie, et nécessite donc une vigilance particulière, c'est le cas des patients immunodéprimés et/ou ayant une insuffisance rénale sévère.

Le Président de la thèse,
Nom : Christine Vinciguerra

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 12 décembre 2023
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



Bibliographie

1. Perazella MA, Mahnensmith RL. Trimethoprim-sulfamethoxazole: hyperkalemia is an important complication regardless of dose. *Clin Nephrol.* sept 1996;46(3):187-92.
2. Plantaz MMEA, Veldman BAJ, Esselink AC, Fleuren HWA, Kramers C. Co-trimoxazole induced hyperkalemia and potassium monitoring in hospitalized patients. *Int J Clin Pharm.* déc 2020;42(6):1405-11.
3. Botto JM. Les différentes classes d'antibiotiques [Internet]. 2015 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/cours/antibio/sulfamides.html>
4. VIDAL. Gamme de médicaments Bactrim [Internet]. 2023 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/bactrim-897.html#:~:text=Il%20est%20utilis%C3%A9%20dans%20le,infection%20chez%20les%20patients%20immunod%C3%A9prim%C3%A9s>.
5. Chan WY, Clark AB, Wilson AM, Loke YK, on behalf of the TIPAC investigators. The effect of co-trimoxazole on serum potassium concentration: safety evaluation of a randomized controlled trial: Effect of co-trimoxazole on serum potassium. *Br J Clin Pharmacol.* août 2017;83(8):1808-14.
6. Khorvash F, Moeinzadeh F, Saffaei A, Hakamifard A. Trimethoprim-sulfamethoxazole Induced Hyponatremia and Hyperkalemia, The Necessity of Electrolyte Follow-up in Every Patient. *Iran J Kidney Dis.* juill 2019;13(4):277-80.
7. Gentry CA, Nguyen AT. An Evaluation of Hyperkalemia and Serum Creatinine Elevation Associated With Different Dosage Levels of Outpatient Trimethoprim-Sulfamethoxazole With and Without Concomitant Medications. *Ann Pharmacother.* déc 2013;47(12):1618-26.
8. Caulder CR, Kocherla CS, Qureshi ZP, Magagnoli J, Bookstaver PB. Dose-Dependent Hyperkalemia Among Hospitalized, HIV-Infected Patients Receiving Sulfamethoxazole/Trimethoprim. *Ann Pharmacother.* sept 2020;54(9):852-7.
9. Greenberg S. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Induces Reversible Hyperkalemia. *Ann Intern Med.* 15 août 1993;119(4):291.
10. Higashioka K, Niuro H, Yoshida K, Oryoji K, Kamada K, Mizuki S, et al. Renal Insufficiency in Concert with Renin-angiotensin-aldosterone Inhibition Is a Major Risk Factor for Hyperkalemia Associated with Low-dose Trimethoprim-sulfamethoxazole in Adults. *Intern Med.* 2016;55(5):467-71.
11. Rizk JG, Lazo JG, Quan D, Gabardi S, Rizk Y, Streja E, et al. Mechanisms and management of drug-induced hyperkalemia in kidney transplant patients. *Rev Endocr Metab Disord.* déc 2021;22(4):1157-70.
12. Mohan S, Jaitly M, Pogue VA, Cheng JT. Influence of concomitant prednisolone on trimethoprim-associated hyperkalaemia. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2009;64(4):850-2.
13. Hsu I, Wordell CJ. Hyperkalemia and High-Dose Trimethoprim/Sulfamethoxazole. *Ann Pharmacother.* avr 1995;29(4):427-9.

14. Moulin B. Les diurétiques [Internet]. 2021 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://cuen.fr/manuel2/spip.php?article19>
15. Hoppenot I. L'hyperkaliémie, une origine médicamenteuse fréquente [Internet]. 2022 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29089-l-hyperkaliemie-une-origine-medicamenteuse-frequente.html>
16. CRPV de Nancy. Médicaments et potassium [Internet]. 2023 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/medicaments-et-potassium/>
17. Noto H, Kaneko Y, Takano T, Kurokawa K. Severe Hyponatremia and Hyperkalemia Induced by Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Patients with *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *Intern Med.* 1995;34(2):96-9.
18. Choi MJ, Fernandez PC, Patnaik A, Coupaye-Gerard B, D'Andrea D, Szerlip H, et al. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia in a Patient with AIDS. *N Engl J Med.* 11 mars 1993;328(10):703-6.
19. Tsapepas D, Chiles M, Babayev R, Rao MK, Jaitly M, Salerno D, et al. Incidence of Hyponatremia with High-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Exposure. *Am J Med.* déc 2016;129(12):1322-8.
20. Ghali MGZ, Kim MJ. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyponatremia in an elderly lady with *Achromobacter xylosoxidans* pneumonia: Case report and insights into mechanism. *Medicine (Baltimore).* 14 août 2020;99(33):e20746.
21. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ.* 30 oct 2014;349(oct28 8):g6196-g6196.
22. Khow K, Yong T. Hyponatraemia Associated with Trimethoprim Use. *Curr Drug Saf.* 31 févr 2014;9(1):79-82.
23. Conan PL, Charton F, Quiblier A, Margery J, Rivière F. Coma hypoglycémique et co-trimoxazole chez un patient non diabétique. *Médecine Mal Infect.* juin 2016;46(4):236-7.
24. Nickels LC, Jones C, Stead LG. Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Hyperkalemia in a Patient with Normal Renal Function. *Case Rep Emerg Med.* 2012;2012:1-3.
25. Dunn RL, Smith WJ, Stratton MA. Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Hyponatremia. *Consult Pharm.* 1 mai 2011;26(5):342-9.
26. Prasad GVR, Beckley J, Mathur M, Gunasekaran M, Nash MN, Rapi L, et al. Safety and efficacy of prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia involving trimethoprim-sulfamethoxazole dose reduction in kidney transplantation. *BMC Infect Dis.* 5 avril 2019;19(1):311.
27. Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Lee B, Modin G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immune-deficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med.* 1990;323:776-82.

28. Mills J, Leoung G, Medina I, Hopewell PC, Hughes WT, Wofsy C. Dapsone treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1057-60

« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs. »

« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de similitudes. »

GARNIER *Cassandra*

Hyperkaliémie secondaire à l'utilisation de sulfaméthoxazole / triméthoprimé en réanimation

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 54 p.

RÉSUMÉ

Le Bactrim® (cotrimoxazole) peut entraîner des effets indésirables, certains potentiellement mortels. Très peu d'articles proposant des études de grande envergure sur le sujet sont disponibles dans la littérature. L'objectif était donc, dans un premier temps, de réaliser une étude, puis dans un deuxième temps de suggérer des pistes pour une meilleure prise en charge des patients.

La première partie expose les généralités concernant le Bactrim®. C'est un antibiotique de la famille des sulfamides, qui cible la synthèse des folates microbiens et a pour principales indications les infections urogénitales masculines et la prévention ainsi que le traitement des infections pulmonaires à *Pneumocystis jirovecii*. Le Bactrim® est rentré dans l'arsenal thérapeutique depuis maintenant plus de 50 ans, mais ce n'est que dans les années 80, lors de l'émergence du Virus de l'Immunodéficience Humaine, que la notification d'effets indésirables a augmenté, et que certains d'entre eux ont été notifiés pour la première fois. C'est notamment le cas de l'hyperkaliémie.

La seconde partie est une synthèse de la littérature existante sur les cas d'hyperkaliémie chez des patients traités par Bactrim®. Elle a pour but de faire un état des lieux des connaissances actuelles.

La dernière partie est consacrée à une étude rétrospective sur les 9 dernières années, avec 70 patients inclus. La cohorte initiale a été analysée puis divisée en deux groupes, un groupe ayant développé une hyperkaliémie au cours du traitement, l'autre non. Ces deux groupes ont ensuite été comparés entre eux. L'analyse statistique de ces résultats a montré que 25,7% des 70 patients ont développé une hyperkaliémie au 6,5^{ème} jour. Après comparaison des deux groupes, il en est ressorti que c'est une dose cumulée importante qui favorise l'hyperkaliémie, et que cet effet indésirable est réversible à l'arrêt de l'antibiotique. Il en ressort également un lien entre le développement d'une hyperkaliémie et la survenue d'une insuffisance rénale en cours de traitement. Les pistes de réflexion proposées portent donc sur le lien entre hyperkaliémie et insuffisance rénale, les stratégies de surveillance à adopter, les patients qui nécessitent une vigilance accrue, ainsi que les doses et/ou durées maximales qui pourraient être déterminées.

MOTS CLES

Sulfaméthoxazole / triméthoprimé
Effets indésirables
Hyperkaliémie

JURY

Mme Christine VINCIGUERRA, PU-PH
Mr Bernard ALLAOUCHICHE, PU-PH
Mme Anne DOLEANS JORDHEIM, MCU-PH-HDR
Mme Marie SENELET, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 8 janvier 2024

CONTACT

christine.vinciguerra@univ-lyon.fr