

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Antibiotiques et patient dialysé : trois cas de toxicité neurologique du céfépime

M.C. PAROTTE (1) , J.M. KRZESINSKI (2)

RÉSUMÉ : La métabolisation des médicaments est différente chez le patient dialysé. Nous allons rapporter trois cas de toxicité neurologique du céfépime chez ce type de patients. Cette molécule peut provoquer chez les patients insuffisants rénaux des manifestations neurologiques diverses et réversibles à l'arrêt du traitement, comme une encéphalopathie métabolique, des myoclonies ou un état de status epilepticus mimant parfois un coma en dépit d'un dosage adapté.

MOTS-CLÉS : Hémodialyse - Céfépime - Toxicité neurologique - Myoclonies - Status epilepticus

ANTIBIOTICS AND HEMODIALYSIS

SUMMARY : The metabolism of drugs is altered in dialysed patients. We report three clinical cases of neurological toxicity from cefepime in dialysed patient. This molecule can induce in renal insufficiency patients various reversible neurological manifestations like metabolic encephalopathy, myoclonies, or a state of status epilepticus that mimics sometimes a coma in spite of adequate dosing.

KEYWORDS : Hemodialysis - Cefepime - Neurologic toxicity - Myoclonies - Status epilepticus

INTRODUCTION

La personne dialysée métabolise plus lentement la majeure partie des médicaments, que leur élimination se fasse par une métabolisation hépatique avec dans certains cas génération de métabolites secondaires éliminés par les reins ou que l'élimination du médicament se fasse directement par excrétion rénale (demi-vie augmentée en cas d'insuffisance rénale). Nous allons décrire ici trois cas de toxicité neurologique du céfépime (Maxipime®) chez des patients dialysés.

CAS CLINIQUES

Le premier cas concerne une dame de 79 ans, diabétique en dialyse péritonéale depuis plusieurs années suite à une insuffisance rénale rénovasculaire, chez qui le céfépime est prescrit pour une infection urinaire à germes multirésistants à la dose de 500 mg iv/24h. Au troisième jour d'administration, elle développe des secousses myocloniques touchant successivement la face, les membres supérieurs puis les membres inférieurs. L'électroencéphalogramme (EEG) réalisé montre un tableau d'encéphalopathie métabolique au sens large et aucune origine épileptique. Le scanner cérébral est normal pour l'âge. Les clonies sont résolutive à l'arrêt du céfépime.

Le deuxième cas concerne un patient de 63 ans, hypertendu au seuil de la dialyse dans un contexte de rein unique après néphrectomie pour lithiases et infections urinaires à répétitions sur vessie neurogène, séquelle d'une polyomyélite (sonde à demeure). Le céfépime est prescrit pour une infection urinaire à germes multirésistants

à la dose de 500 mg iv/24h. La matinée du cinquième jour de traitement, il développe un état de confusion avec ensuite une aphasie et une hémiparésie droite brutale, puis des secousses cloniques. L'électroencéphalogramme montre un tracé dominé par des ondes lentes thêta et delta peu voltées, mal structurées avec de rares et brèves périodes de réactivation de l'électroactivité. Après avoir exclu une hémorragie cérébrale par un scanner, la situation clinique est améliorée par une hémodialyse de trois heures au bout desquelles le patient retrouve progressivement la parole et se mobilise comme quelques heures auparavant. Le céfépime est interrompu.

Le troisième cas concerne une femme de 72 ans, hémodialysée depuis quelques mois suite à une insuffisance rénale aiguë sur myélome. Le céfépime est prescrit afin de couvrir une infection pulmonaire acquise en milieu hospitalier à la dose de 500 mg iv/24h. Après trois jours de traitement, elle développe un état de confusion aiguë avec raideur de nuque. Tant le scanner cérébral que la ponction lombaire s'avèrent négatifs, la symptomatologie s'améliore après une hémodialyse de trois heures et l'arrêt du céfépime.

PHARMACOLOGIE DU CÉFÉPIME

Le céfépime est une céphalosporine à très large spectre, utilisée pour sa bonne pénétration intrabactérienne et pour sa résistance élevée à l'hydrolyse par les bêta-lactamases. Elle possède un effet antibiotique et antibactérien. On l'utilise dans les infections à germes sensibles (*E coli*, *Salmonelle*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia*, *Streptocoques*, *Streptocoques pneumoniae pénicillines sensibles*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Branhamella catarrhalis*,

(1) Assistante en Médecine Interne

(2) Chargé de Cours, Chef de Service de Néphrologie, CHUSart Tilman, Liège.

Peptostreptococcus, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus* méthicillines sensibles, ...) lorsque l'on n'a pas d'autre alternative (résistance ou sensibilité intermédiaire aux antibiotiques de plus petit spectre). Il faut adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale. Il existe 5 à 10% d'allergies croisées chez les patients allergiques à la pénicilline. La demi-vie du céfépime est de deux heures, elle se lie pour 20 % aux protéines plasmatiques. Elle est éliminée à 80-95% par voie rénale sous forme inchangée; 70 % de la molécule sont éliminés par une séance de trois heures d'hémodialyse.

DISCUSSION

Une encéphalopathie métabolique ou toxique, en particulier médicamenteuse comme l'intoxication au céfépime favorisée par une insuffisance rénale, peut se présenter sous la forme d'un syndrome confusionnel. Dans les 19 cas décrits d'encéphalopathie réversible associée au céfépime et observés par P. Jallon, l'EEG a montré, dans tous les cas, un profil identique : une activité rythmique d'ondes fines triphasiques, non réactive et résistante aux injections de benzodiazépines (1).

Chez les patients qui présentent un état confusionnel sous céfépime et une insuffisance rénale plus ou moins sévère au moment de la prescription de l'antibiotique, l'aspect de l'EEG pendant l'épisode confusionnel est similaire dans tous les cas et représenté par une activité rythmique d'ondes triphasiques aréactives. Cette activité disparaît spontanément 24 à 48 heures après l'arrêt du céfépime (1). Les symptômes de neurotoxicité diminuent avec l'interruption du médicament plutôt qu'avec une modification du degré d'urémie (2). L'état neurologique et le status électroencéphalographique retournent à la normale chez tous les patients après arrêt du céfépime. Cependant, on peut observer une récurrence des symptômes de la toxicité neurologique en cas de nouvelle administration de la substance (2). Signalons que des cas de toxicité neurologique ont également été décrits chez des patients avec une fonction rénale normale (3). On soupçonne que les effets secondaires neurologiques observés soient secondaires à une interférence de ce médicament avec les concentrations cérébrales d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (4).

D'un point de vue physiopathologique, l'augmentation de la concentration du céfépime au niveau du système nerveux central pourrait interférer avec le fonctionnement cérébral normal en diminuant l'inhibition cérébrale médiée par le GABA principalement à travers l'inhibi-

tion de la fonction du GABA récepteur A (4). D'autres substances, comme l'ifosfamide ou le baclofène, ont été associées à des complications neurologiques similaires et une interférence dans la neurotransmission par GABA A leur a aussi été imputée (4).

Les céphalosporines peuvent induire un état de status epilepticus non convulsif (NCSE), état potentiellement réversible (7). Cependant, malgré l'importante utilisation de ces molécules, il existe peu de cas décrits, car cet état physique est probablement sous-estimé. Nous nous devons d'insister sur l'utilité de réaliser un EEG chez les patients souffrant d'une altération de l'état de conscience alors qu'ils reçoivent un traitement par céphalosporines du quatrième groupe, particulièrement s'ils souffrent d'une atteinte de la fonction rénale (5).

L'état de status epilepticus non convulsif lié à l'administration de céfépime a également été décrit chez l'enfant. Il s'agit du cas d'un enfant de quinze ans en dialyse péritonéale atteint d'une confusion aiguë alors qu'il est traité par céfépime. Le status epilepticus a été diagnostiqué par l'EEG. L'altération électroencéphalographique s'est améliorée et les symptômes cliniques ont disparu 24 heures après l'arrêt du céfépime (6).

L'insuffisance rénale aiguë combinée à l'utilisation du céfépime peut conduire à une neurotoxicité liée au traitement. Les taux sériques élevés de céfépime peuvent résulter d'une diminution de la clairance rénale, d'une augmentation de la fraction libre de l'antibiotique et de la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique durant l'urémie. Le status epilepticus passe souvent inaperçu chez les patients atteints de pathologies graves associées à des troubles de conscience sans histoire d'épilepsie. Ce désordre devrait être inclus dans la liste des causes potentielles de coma (8).

Chez les patients insuffisants rénaux, le dosage de maintenance du céfépime doit être réduit et on doit être particulièrement vigilant en cas de changement d'humeur du patient ou en cas d'apparition de myoclonies; on doit alors suspecter une toxicité neurologique du céfépime (9). En général, c'est après une durée moyenne de trois à cinq jours de traitement par céfépime que l'on commence à observer les signes de toxicité neurologique chez les patients insuffisants rénaux; néanmoins, la symptomatologie perdure souvent pendant une longue période avant que le diagnostic de neurotoxicité ne soit établi (2).

Les adaptations proposées dans la littérature selon les directives internationales comme dans

le «Sanford guide» (10) n'empêchent pas ces cas de toxicité neurologique. L'esprit attentif du clinicien doit prévaloir sur la fausse sécurité d'un «dosage adapté». Si un trouble neurologique apparaît sous céfépime, la toxicité à ce médicament doit immédiatement être évoquée, un EEG rapidement réalisé et le médicament arrêté. Si on veut accélérer la récupération, l'hémodialyse est un excellent traitement.

CONCLUSION

Ces trois observations cliniques doivent nous rappeler qu'il est important d'adapter la dose des médicaments prescrits au degré d'insuffisance rénale. Ceci est particulièrement valable pour les céphalosporines du quatrième groupe. Il ne faut pas négliger la toxicité neurologique possible de ces molécules chez le patient dialysé particulièrement en cas de changement brutal de l'humeur ou en cas de manifestations neurologiques atypiques pendant la durée du traitement. Cependant, même en cas de fonction rénale normale, ce syndrome peut exister sous céfépime et impose un diagnostic rapide permettant l'arrêt du médicament. *Primum non nocere* !

BIBLIOGRAPHIE

- Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R et al.— Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiologie clinique*, 2000, **30**, 383-386.
- Chow KM, Szeto CC, Hui ACF, et al.— Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy*, 2003, **23**, 369-373.
- Capareli F, Diaz M, Hlnavnika A, et al.— Cefepime and cefixime induced encephalopathy in a patient with normal renal function. *Neurology*, 2005, **65**, 1840.
- Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al.— Evidence for the involvement of GABA A receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*, 2003, **45**, 304-314.
- Primavera A, Cocito L, Audenino D.— Nonconvulsive status epilepticus during cephalosporin therapy. *Neuropsychobiology*, 2004, **49**, 218-222.
- Alpay H, Altun O, Biyikli NK.— Cefepime induced non-convulsive status epilepticus in a peritoneal dialysis patient. *Pediatric Nephrology*, 2004, **19**, 445-447.
- Fernandez-Torre JL, Martinez-Martinez M, Gonzalez-Rato J, et al.— Cephalosporin-induced nonconvulsive status epilepticus : clinical and electroencephalographic features. *Epilepsia*, 2005, **46**, 1550-1552.
- Abanades S, Nolla J, Rodriguez-Campello A, et al. — Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity. *Ann Pharmacother*, 2004, **38**, 606-608.
- Sum L, Irving H, Gomolin M.— Cefepime neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *Pharmacotherapy*, 2006, **8**, 1169-1174.
- Eliapoulos G, Gilbert D, Moellering R, et al.— The Sanford guide to antimicrobial therapy. 2006, 19^{ème} Edition, Belgique-Luxembourg.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège Belgique.
Email : jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be