

NEUROTOXICITÉ INDUITE PAR LE MÉTRONIDAZOLE

TEBACHE J (1), GUELJ M (1)

RÉSUMÉ : Le métronidazole, traitement anti-parasitaire avec une action bactéricide, peut être neurotoxique. La physiopathologie exacte de cette complication n'est pas connue à l'heure actuelle. Cette neurotoxicité est liée à la dose cumulée, mais est variable d'un patient à l'autre. Nous décrivons le cas d'une patiente âgée de 43 ans hospitalisée pour la prise en charge d'abcès hépatiques et d'une infection de liquide d'ascite. Cette patiente a présenté un syndrome cérébelleux et un ralentissement moteur 29 jours après le début du traitement par métronidazole. L'IRM cérébrale a montré un hypersignal FLAIR des noyaux dentelés sans rehaussement ni restriction de la diffusion associés. Cet aspect est typique d'une encéphalopathie toxique par métronidazole. L'arrêt du traitement a été nécessaire. L'évolution clinique de la patiente a été rapidement favorable. L'IRM cérébrale de contrôle à 10 jours a montré une disparition de l'atteinte des noyaux dentelés.

MOTS-CLÉS : Métronidazole - Syndrome cérébelleux - Confusion - IRM cérébrale - Noyaux dentelés

METRONIDAZOLE-INDUCED NEUROTOXICITY

SUMMARY : Metronidazole, an antiparasitic treatment with bactericidal activity, may be neurotoxic. The exact pathophysiology of this complication is unknown. While it is related to the cumulative dose, it does vary from patient to patient. We are describing the case of a 43-year-old woman, who was admitted into the hospital for treatment of a liver abscess and an ascitic fluid infection. This patient presented with cerebellar syndrome and motor slowing 29 days after starting metronidazole. Cerebral MRI showed a FLAIR hypersignal of the dentate nuclei without associated enhancement or diffusion restriction. This is typical of metronidazole toxic encephalopathy. Treatment had to be stopped. The patient's clinical course rapidly improved. A follow-up MRI scan after 10 days showed the complete resolution of dentate nuclei lesions.

KEYWORDS : Metronidazole - Cerebellar syndrome - Confusion - Brain MRI - Dentate nuclei

INTRODUCTION

Le métronidazole, dérivé du nitro-imidazole, est un anti-parasitaire avec une action bactéricide. Il est utilisé contre les bactéries anaérobies et les protozoaires qui causent, par exemple, des infections gastro-intestinales, génito-urinaires, musculo-squelettiques et neurologiques centrales (1-4). Ce médicament passe la barrière hémato-encéphalique (4). Il est bien toléré, surtout lors de prise de courte durée. Dans de rares cas, lors d'une dose cumulée importante, il est neurotoxique et peut induire une ataxie, une dysarthrie, une altération de l'état de conscience et des crises d'épilepsie (3, 4). Comme les symptômes sont non spécifiques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), dont l'aspect est typique, est essentielle pour le diagnostic (4). Lorsque cette complication survient, l'arrêt du traitement par métronidazole est nécessaire (2, 3).

OBSERVATION CLINIQUE

Une patiente âgée de 43 ans est hospitalisée dans le service de gastro-entérologie pour la mise au point et le traitement d'abcès hépa-

tiques et d'infection du liquide d'ascite dans un contexte de décompensation cirrhotique post-éthylque. Dans ses antécédents, on note une pancréatite chronique calcifiante.

L'analyse sanguine de la patiente montre une altération de certains tests hépatiques. En effet, la bilirubine totale, les gamma GT et les phosphatases alcalines sont augmentées, respectivement, à 3,3 mg/dL, à 306 U/L et à 263 U/L. Les valeurs des TGO et des TGP sont dans les normes. La fonction rénale est conservée avec un débit de filtration glomérulaire estimé supérieur à 60 mL/min/1,73 m².

Dans un premier temps, la patiente reçoit un traitement empirique intra-veineux (IV) par Tazocin®. Les prélèvements bactériologiques par ponction du liquide d'ascite et des abcès intra-hépatiques sont réalisés rapidement. Ils sont positifs pour les germes *Streptococcus anginosus* et *Raoultella ornithinolytica*. Par la suite, le traitement est rapidement remplacé par de la ceftriaxone IV 2 g/24h et du métronidazole IV 1.500 mg/24h. La ceftriaxone agit sur les deux souches bactériennes découvertes ci-dessus. Le métronidazole permet une couverture empirique des germes anaérobies.

Dans le décours de l'hospitalisation, soit 29 jours après le début de l'administration de métronidazole, la patiente développe un syndrome cérébelleux et un ralentissement cognitif. Le syndrome cérébelleux se traduit par des ataxies lors de l'épreuve doigts-nez plus marquée à droite, lors de l'épreuve talon-genou, une ataxie statique et locomotrice et une adiadococinésie droite. De plus, on remarque

(1) Service d'Imagerie médicale, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

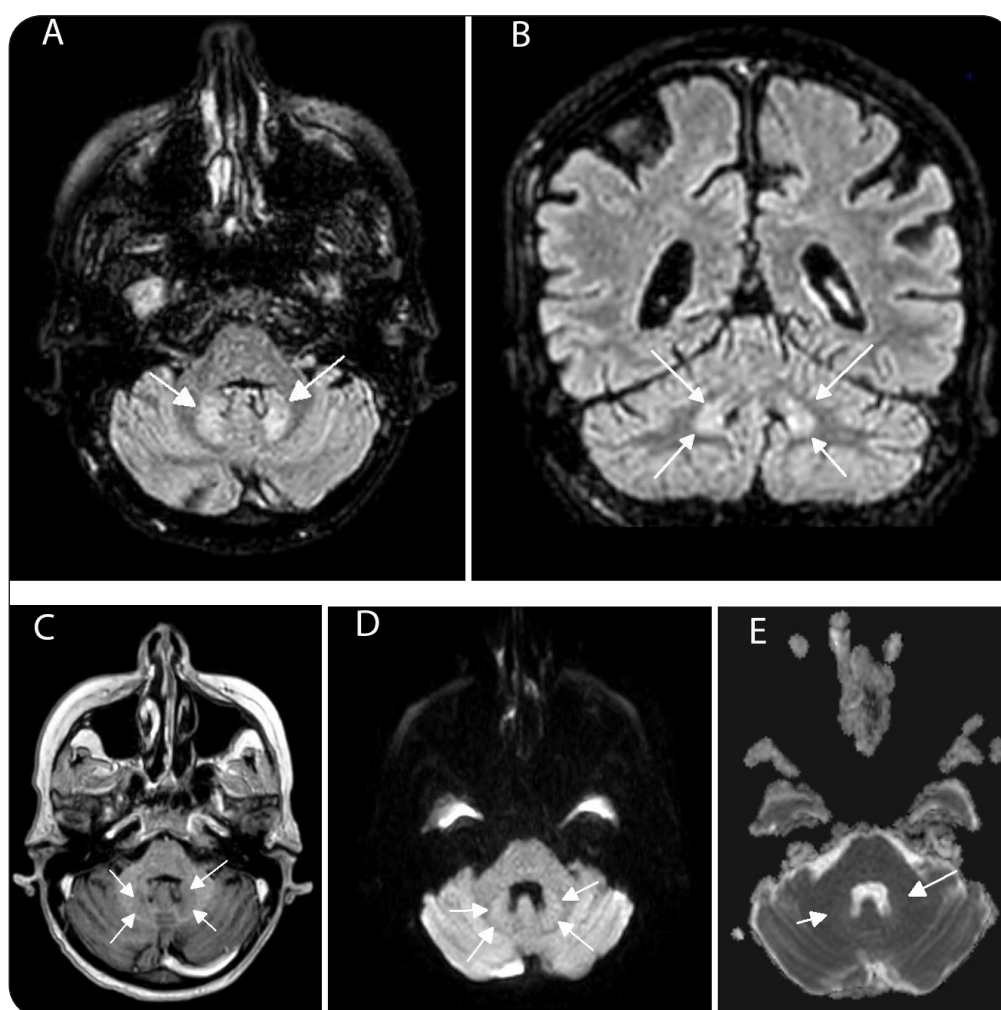
un effacement du pli nasogénien droit et une asthénie.

L'IRM cérébrale montre deux anomalies principales (**Figure 1A-E**). La première est une lésion punctiforme cérébelleuse gauche en hypersignal FLAIR restreignant la diffusion. Il s'y associe un rehaussement de la lésion. Cet aspect est compatible avec une lésion ischémique subaiguë cérébelleuse gauche avec rupture de la barrière hémato-encéphalique. La seconde est un hypersignal FLAIR des noyaux dentelés sans rehaussement de ceux-ci (**Figures 1A-C**). Il n'y a pas de restriction de la diffusion associée (**Figures 1D-E**). Cet aspect est compatible avec une encéphalopathie d'origine toxique, *a priori* suite à la prise prolongée de métronidazole.

L'analyse cytopathologique du LCR (recherche de germes bactériens pour une méningite infectieuse) est négative. Lors de la biologie, le dosage des anticorps anti-nucléaires, anti-TPO, anti-neuro-onco et anti-GAD 65 sont négatifs. Les sérologies infectieuses HIV, borreliose, syphilis, varicelle-zona, rougeole et rubéole sont négatives. L'électro-encéphalogramme est normal.

La décision prise est d'arrêter le métronidazole et de le remplacer par de l'amoxicilline-acide clavulanique. L'amélioration clinique a été rapide après l'arrêt du métronidazole et la mise en place d'une kinésithérapie intensive, avec disparition complète des symptômes neurologiques.

Figure 1A-E. IRM cérébrale



Séquences axiale (1A) et coronale (1B) en pondération FLAIR : hypersignal des noyaux dentelés (flèches). 1C : séquence axiale en pondération T1 après injection de produit de contraste : absence de rehaussement des noyaux dentelés qui sont en hyposignal (flèches). Séquence axiale en diffusion (1D) et en cartographie ADC (1E) : il n'y a pas de restriction de la diffusion (flèches) au niveau des noyaux dentelés, c'est-à-dire il n'y a pas d'hypersignal B1000 ni d'hyposignal sur la cartographie ADC (coefficient de diffusion apparent).

L'IRM cérébrale de contrôle à 10 jours est rassurante (**Figures 2A-B**). On remarque une disparition de l'hypersignal FLAIR des noyaux dentelés. Il n'y a pas de rehaussement pathologique à ce niveau.

DISCUSSION

Le métronidazole traverse la barrière hémato-encéphalique (4). La physiopathologie de l'encéphalopathie induite par le métronidazole (EIM) et les raisons de son atteinte spécifique de certaines régions du cerveau ne sont pas connues à l'heure actuelle (3). Dans ces conditions, il n'est pas possible de prédire les patients qui développeront une EIM (3). L'EIM dépend de la dose cumulée. Elle ne dépend pas de la durée, de la dose journalière ni du type d'administration du métronidazole (2, 3). Le risque est augmenté en cas de dose cumulée supérieure à 42 grammes (3). À l'arrêt du traitement, la rémission, souvent complète, des symptômes prend quelques jours à plusieurs semaines (2).

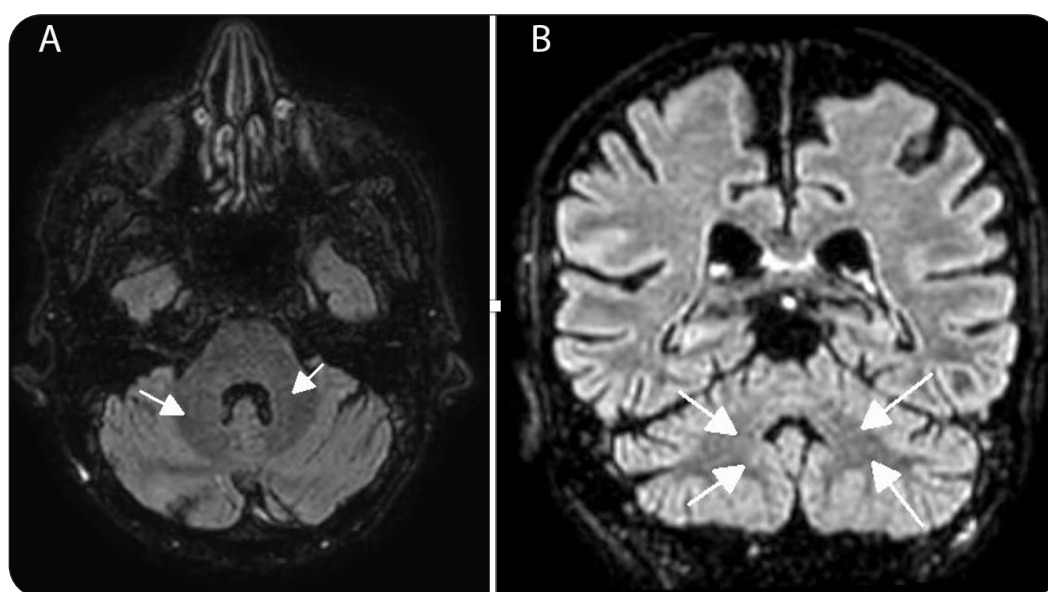
Cette EIM se présente par une dysfonction cérébelleuse (dysarthrie, ataxie et dysmétrie), une confusion et, dans de rares cas, par des crises d'épilepsie (2, 3, 5, 6). Notre patiente n'a pas présenté de crise d'épilepsie.

Les anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) sont peu spécifiques et correspondent à un ralentissement et des décharges périodiques généralisées avec une morphologie triphasique, aspect compatible avec une encéphalopathie (5). Il n'y avait pas d'anomalie de l'EEG dans le cas rapporté.

La patiente présentait en IRM une atteinte des noyaux dentelés, aspect typique de ces EIM. En effet, les anomalies les plus fréquentes en IRM sont l'atteinte bilatérale et symétrique en hypersignal FLAIR et T2 des noyaux dentelés (la plus fréquente), du mésencéphale (notamment du tectum), du splénium du corps calleux et de la partie dorsale du tronc cérébral. Plus rarement, les noyaux gris de la base et la substance blanche supratentorielle peuvent être atteints (2-4, 6). Aucune de ces lésions n'est rehaussée (2-4). Seules les lésions du corps calleux restreignent la diffusion. Les autres lésions peuvent montrer une majoration du signal B1000, sans diminution du coefficient de diffusion apparent associée (3, 4).

La restriction de la diffusion du corps calleux s'explique par un œdème cytotoxique de celui-ci (4-6). Cet œdème est associé à l'ischémie cérébrale. Il correspond à une altération de la fonction mitochondriale entraînant une accumulation de métabolites dans la cellule, comme le lactate, ainsi qu'un passage d'eau

Figure 2A-B. IRM cérébrale de contrôle à 10 jours



Séquences axiale (2A) et coronale (2B) en pondération FLAIR : disparition de l'hypersignal des noyaux dentelés (flèches).

extracellulaire dans les cellules provoquant une tuméfaction cellulaire. Le corps calleux est un site à haute concentration de récepteurs à glutamate. Dans ce cas-ci, la re-capture du glutamate est altérée, induisant son accumulation dans la fente synaptique (6). La barrière hémato-encéphalique reste intacte.

Les autres lésions décrites ci-dessus sont dues à un œdème vasogénique. Ce dernier résulte d'une perturbation de la barrière hémato-encéphalique par des agressions (chimiques dans notre cas, mais elles peuvent également être mécaniques). On observe une fuite de liquide extracellulaire au sein de la substance blanche au niveau des capillaires.

L'atteinte du noyau dentelé en IRM peut aussi avoir d'autres étiologies. Par exemple, une encéphalopathie de Wernicke ou au méthyl-bromide ou à l'isoniazide (3, 4, 6). L'encéphalopathie de Wernicke a la même présentation clinique que l'EIM. Cependant, les anomalies en IRM diffèrent, se caractérisant principalement par la présence d'un hypersignal symétrique T2 et FLAIR des corps mamillaires, du thalamus et du mésencéphale (4, 6). Les patterns en IRM des encéphalopathies par le méthyl-bromide et l'isoniazide sont similaires à l'EIM (6, 3). L'anamnèse du patient est essentielle pour faire le diagnostic différentiel (3, 6).

L'arrêt du métronidazole dans les délais les plus brefs est nécessaire. L'ajout de corticostéroïdes permet une amélioration plus rapide de la symptomatologie et prévient les complications (2).

IMPLICATION CLINIQUE

L'IRM joue un rôle primordial pour la détection des encéphalopathies induites par le métronidazole. La collaboration entre les cliniciens et les radiologues ainsi que l'anamnèse du patient sont essentielles.

CONCLUSION

L'encéphalopathie induite par le métronidazole est caractérisée par un syndrome cérébelleux, par une confusion et, dans de rares cas, par des crises d'épilepsie. Ces symptômes peuvent provenir de différentes origines. Dès lors, l'IRM joue un rôle majeur pour la détection de cette complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre Belge d'information pharmacothérapeutique. Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicament : métronidazole injectable USP (En ligne). Belgique : CBIP ;2022 (modifié le 20/09/2022). Disponible : https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=10652&trade_family=16949
2. Li L, Tang X, Li W, et al. A case of methylprednisolone treatment for metronidazole-induced encephalopathy. *BMC Neurol* 2019;**19**:49.
3. Patel L, Batchala P, Almadwi R, et al. Acute metronidazole-induced neurotoxicity : an update on MRI findings. *Clin Radiol* 2020;**75**:202-8.
4. Fatima A, Khanduri S, Sultana S, et al. MRI findings and topographic distribution of lesions in metronidazole-induced encephalopathy. *Cureus* 2022;**14**:e29145.
5. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016;**86**:963-71.
6. de Oliveira AM, Paulino MV, Vieira AP, et al. Imaging patterns of toxic and metabolic brain disorders. *Radiographics* 2019;**39**:1672-95.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Tebache J, service d'Imagerie médicale, CHR Citadelle, Liège, Belgique.
Email : julia.tebache@student.uliege.be