

Neurotoxicité des antibiotiques et des antiviraux : mécanismes, enjeux cliniques et prise en charge

Neurotoxicity of antibiotics and antivirals: mechanisms, clinical issues, and management

P. Rabeau*, M. Grégoire**



La neurotoxicité associée aux anti-infectieux représente un enjeu parfois méconnu en pratique clinique. Elle peut survenir à tout âge et globalement serait rencontrée dans moins de 1 % des cas mais est plus fréquente dans certaines populations de patients qu'il ne faut pas méconnaître tant elle peut compromettre le projet de soin à terme avec des durées d'hospitalisation augmentées et parfois des implications mettant en jeu la vie du patient [1, 2]. Le tableau clinique observé est souvent aspécifique (confusion, myoclonies, troubles de la vigilance) et le lien de causalité pas toujours évident dans des contextes multifactoriels, entraînant un retard diagnostique. L'identification rapide de la molécule en cause ainsi qu'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques permettent d'éviter les complications graves. Cette mise au point se concentre sur la neurotoxicité aiguë uniquement, en excluant les effets chroniques ou développementaux et comporte 3 grandes parties : les classes médicamenteuses impliquées, les populations à risque et les solutions pour prévenir et anticiper cette toxicité.

Classes médicamenteuses impliquées

Bêtalactamines

Les bêtalactamines, que ce soit les céphalosporines ou les carbapénèmes et dans une moindre mesure les pénicillines, sont connues pour être associées à un risque augmenté de neurotoxicité, et ce depuis les débuts de leur utilisation à la fin de la

première moitié du XX^e siècle [3]. Des travaux chez le singe avaient alors mis en évidence des effets proconvulsivants après injections intrathécales. Ces effets ont par la suite été confirmés chez l'Homme avec une relation claire entre la concentration plasmatique et la neurotoxicité [4].

Les manifestations cliniques peuvent aller de la simple confusion, l'encéphalopathie, l'agitation, jusqu'à une altération du niveau de conscience allant jusqu'au coma et parfois des crises épileptiques, associées ou non à des convulsions. Dans une étude s'appuyant sur la base française de pharmacovigilance, ces signes apparaissaient en général dans un délai médian de 8 jours suivant l'instauration de l'antibiotique [2].

Le mécanisme en cause n'est pas totalement élucidé mais pourrait s'expliquer à la fois par une augmentation de l'activité de la voie glutamatergique excitatrice et par l'inhibition compétitive et concentration-dépendante des récepteurs GABA-A de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) au niveau cérébral. Cette action entraîne une désinhibition neuronale qui serait responsable d'un état d'hyperexcitabilité [2]. Les céphalosporines et les carbapénèmes possèdent une parenté structurale avec le GABA qui explique probablement en grande partie leurs effets plus importants comparés aux pénicillines.

Ainsi, toutes les molécules de la famille des bêtalactamines ne semblent pas équivalentes en termes de potentiel neurotoxique avec, en particulier, le céfépime mais également l'association imipénème-cilastatin (qui semble avoir un effet néphroprotecteur mais pas neuroprotecteur), qui apparaissent comme plus à risque. De façon assez

* Laboratoire de pharmacologie/toxicologie, CHU de Nantes.

** Service de pharmacologie clinique, CHU de Nantes.

Mots-clés

Neurotoxicité
Bêtalactamines
Fluoroquinolones
Linézolide
Aciclovir

Points forts⁺⁺

- » Les céphalosporines (surtout le céfépime) et les carbapénèmes (surtout l'association imipénème-cilastatine) sont particulièrement à risque de neurotoxicité.
- » Le céfépime peut être considéré comme un médicament à marge thérapeutique étroite dans certains cas du fait de sa neurotoxicité.
- » On peut rencontrer ce type d'effet indésirable avec de nombreuses familles d'antibiotiques et d'antiviraux.
- » Les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les patients critiques sont plus à risque d'être confrontés à une neurotoxicité.
- » Le suivi thérapeutique pharmacologique peut être utilisé comme un outil de prévention de la toxicité.

Highlights

- » *Cephalosporins (especially cefepime) and carbapenems (especially the combination of imipenem and cilastatin) are particularly at risk of neurotoxicity.*
- » *Cefepime can be considered a drug with a narrow therapeutic margin in certain cases due to its neurotoxicity.*
- » *This type of adverse effect can occur with many families of antibiotics and antivirals.*
- » *Elderly patients, patients with renal insufficiency, and critically ill patients are at greater risk of being faced with side effects.*
- » *Therapeutic drug monitoring can be used as a tool to prevent toxicity.*

Keywords

Neurotoxicity
Betalactams
Fluoroquinolones
Linezolid
Acyclovir

logique, la majorité des études publiées sont focalisées sur le céfépime, ce qui correspond également à ce qui est observé en pratique clinique. Cet antibiotique est assez particulier au sein de la classe car c'est vraisemblablement le seul dont on peut considérer qu'il est à marge thérapeutique étroite. En effet, si l'on considère une efficacité bactéricide optimale pour une concentration plasmatique libre résiduelle ou en cours de perfusion continue supérieure à 4 fois la CMI, cela revient à viser 40 mg/L de concentration plasmatique totale pour traiter une infection à *Pseudomonas aeruginosa* avec une CMI au *breakpoint* de 8 mg/L. Les études montrent que le risque de neurotoxicité est particulièrement augmenté en cas de concentration résiduelle supérieure à 20 mg/L ou 35 mg/L lors d'une perfusion continue, des valeurs pourtant inférieures aux concentrations qui devraient être visées pour garantir l'efficacité [5]. Ainsi, la balance bénéfice-risque de cette molécule est parfois discutable. Une révision à la baisse des concentrations plasmatiques recherchées peut être discutée dans ces cas particuliers et le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) doit être réalisé systématiquement.

Fluoroquinolones

Les quinolones et plus particulièrement les fluoroquinolones ont été introduites dans l'arsenal thérapeutique au cours des années 1980-1990 et ont été largement utilisées en raison de leur profil pharmacocinétique et pharmacodynamique très satisfaisant, ainsi que pour l'étendue de leur spectre d'activité antimicrobienne. Toutefois, leur profil de tolérance est controversé du fait d'effets indésirables pouvant résulter de leur utilisation, parmi lesquels on peut citer la neurotoxicité.

En effet, des méta-analyses d'études observationnelles ont constaté que les effets indésirables liés au système nerveux central étaient significativement associés à l'utilisation des fluoroquinolones [6]. Une significativité confirmée par de nombreux rapports de la Food and Drug Administration et, plus récemment, par l'Agence européenne des médicaments (EMA) avec, comme message, une restriction de leur utilisation [7].

Leurs effets indésirables peuvent apparaître rapidement, dès le 3^e jour du traitement, et persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois après son arrêt. La clinique se manifeste par des maux de tête, des vertiges, des états confusionnels, des convulsions, de l'insomnie, mais aussi des troubles psychiatriques (syndrome de Gilles de la Tourette) et des symptômes extrapyramidaux.

Le mécanisme neurotoxique semble, là aussi, être lié à l'inhibition des récepteurs GABA-A (diminution de l'affinité du GABA pour son récepteur) entraînant alors une hyperexcitabilité neuronale, mais peut aussi impliquer l'activation des récepteurs NMDA glutamatergiques par un mécanisme de séquestration des ions magnésium qui produit une ouverture prolongée de ces canaux calcium, particulièrement au niveau de l'hippocampe et qui peut conduire à des dommages neuronaux.

Au sein de la famille, il a été démontré que les fluoroquinolones de 3^e génération sont associées à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables de type neurotoxique par rapport aux quinolones de 2^e génération. Cela semble être lié à la structure chimique de la molécule, qui pourrait jouer un rôle important à cet égard.

Ainsi la ciprofloxacine, et dans une moindre mesure l'ofloxacine/lévofloxacine, s'avèrent présenter une incidence élevée de survenue d'effets indésirables associés au système nerveux central.

Il est bien démontré que les sujets âgés ainsi que les insuffisants rénaux sont plus à même de développer ce type de toxicité du fait d'un phénomène d'accumulation, et même si aucune cible de concentration plasmatique n'a été déterminée pour cela. La toxicité des quinolones semble être, au moins en partie, concentration-dépendante, ce qui renforce l'intérêt du STP comme support de la prise en charge des patients les plus à risque.

Métronidazole

Depuis de nombreuses années, le métronidazole est devenu le traitement de choix dans les infections parasitaires à protozoaires et bactériennes anaérobies. Néanmoins, il est aussi connu pour être à l'origine d'effets indésirables. Une utilisation inap-

propriété peut conduire à des complications neurologiques. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés comprennent des maux de tête, des étourdissements et confusions et, plus rarement, des atteintes neurologiques graves comme des convulsions et l'encéphalopathie. Les événements indésirables de type neurotoxique sont rapidement réversibles à l'arrêt et semblent particulièrement associés à un traitement prolongé et à de fortes doses de métronidazole (plus de 2 g/jour et plus de 42 g sur les 28 derniers jours) [4].

Le mécanisme neurotoxique reste encore mal connu, cependant des hypothèses ont été émises sur l'impact des métabolites et radicaux libres au niveau neuronal. Des études chez l'animal évoquent une modulation des récepteurs GABA par le métronidazole qui entraînent une perte d'inhibition. Il a aussi été démontré le lien entre la physiopathologie du patient (insuffisance rénale et/ou hépatique liée à l'élimination mixte de la molécule) et l'apparition des signes de neurotoxicité, notamment par un phénomène d'accumulation. Malheureusement, le STP du métronidazole n'est pas proposé en routine étant donné l'absence de cible toxique mais aussi d'efficacité.

Oxazolidinones (linézolide)

Initialement développé comme antidépresseur pour ses propriétés inhibitrices de la monoamine oxydase (IMAO), le linézolide, et plus généralement la famille des oxazolidinones, n'a été identifié et utilisé que secondairement comme antibactérien dans les années 2000. Son spectre d'action est essentiellement concentré sur les bactéries à Gram positif et son indication ne constitue pas un choix de 1^{re} intention.

Si l'efficacité antibactérienne du linézolide est temps-dépendante, une exposition prolongée et considérée comme dose-dépendante à cet antibiotique peut conduire à la venue d'effets indésirables neurologiques graves. La clinique peut se manifester par des neuropathies optiques et périphériques, un syndrome sérotoninergique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au délire.

La neurotoxicité causée par le linézolide serait en lien avec une interférence du fonctionnement mitochondrial [8]. L'inhibition involontaire de la synthèse protéique mitochondriale humaine découlerait de la liaison du linézolide à une sous-unité du ribosome mitochondrial présentant des similitudes avec la sous-unité ribosomale 50S dans le cas des bactéries.

En plus de cela, un autre mécanisme toxique serait, quant à lui, responsable du syndrome sérotoninergique, qui survient en général plus précocement et est également résolutif ; ce syndrome, découlant des fonctions IMAO du linézolide, provoquerait une surexcitation des récepteurs quand le linézolide est associé à un autre médicament sérotoninergique. La toxicité neurologique est généralement réversible à l'arrêt des traitements, notamment pour le syndrome sérotoninergique et les neuropathies optiques de type névrites optiques rétrobulbaires, à la différence des atteintes périphériques, qui peuvent parfois perdurer [9]. Ainsi, puisqu'il faut associer le risque neurotoxique et les autres effets indésirables attendus (hématologiques notamment) et connaissant la variabilité pharmacocinétique interindividuelle de cet antibiotique, il est souvent nécessaire de faire appel au STP pour atteindre à une exposition optimale au linézolide.

Autres antibiotiques

De nombreux autres antibiotiques peuvent être associés, bien que plus rarement, à des manifestations neurotoxiques [9]. Parmi eux, nous pouvons citer les aminosides, les glycopeptides, les macrolides ou encore les polymyxines avec des manifestations pouvant aller de l'acouphène (aminosides, glycopeptides) jusqu'à l'encéphalopathie, les convulsions ou les paresthésies (colistine).

Antiviraux anti-herpès

La neurotoxicité des antiviraux est une complication rare mais potentiellement sévère, principalement observée avec les molécules excrétées sous forme inchangée par le rein et à faible marge thérapeutique. Les antiviraux ciblant les virus herpétiques – aciclovir, ganciclovir et foscarnet – partagent un risque neurotoxique lié à leur pharmacocinétique et à leur capacité à franchir la barrière hématoencéphalique. Les troubles neurologiques peuvent se manifester par des signes allant de simples céphalées ou troubles cognitifs discrets à un coma profond, souvent dans un contexte de surdosage ou d'insuffisance rénale. La neurotoxicité de l'aciclovir est bien décrite dans la littérature et serait en partie attribuable à son métabolite, la 9-carboxyméthoxyméthylguanine (CMMG). La clinique va de la désorientation au coma en passant par l'encéphalopathie et les troubles de la conscience. Le début des symptômes

Références bibliographiques

1. Bangert MK, Hasbun R. Neurological and psychiatric adverse effects of antimicrobials. *CNS Drugs* 2019;33(8):727-53.
2. Lacroix C et al. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Neurol Sci* 2019;398:196-201.
3. Chow KM et al. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(10):649-53.
4. Radkowski P et al. The effect of antibiotics on the nervous system: importance for anaesthesiology and intensive care. *Antibiotics* 2025;14(6):622.
5. Guilhaumou R et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société française de pharmacologie et thérapeutique – SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'anesthésie et réanimation – SFAR). *Crit Care*. 2019 Mar 29;23(1):104.
6. Barberán J et al. Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter* 2024;37(2):127-33.
7. Gatti M et al. Assessing the association between fluoroquinolones and emerging adverse drug reactions raised by regulatory agencies: an umbrella review. *Eur J Intern Med* 2020;75:60-70.
8. McKee EE et al. Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2042-9.
9. Hurkacz M et al. Antibiotics and the nervous system—which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (neurotoxicity) or Mr. Hyde (neuroprotection)? *Molecules* 2021;26(24):7456.

 Retrouvez
l'intégralité
des références
bibliographiques
sur www.edimark.fr

s'observe généralement précocement (3 jours) et la majorité du temps une mauvaise adaptation à la fonction rénale y est associée [10]. S'il n'est pas proposé en routine, il est possible que le STP de la CMMG puisse aider à anticiper cette toxicité et à guider le traitement. Il existe également des cas décrits de neurotoxicité associée au ganciclovir avec, notamment, des tableaux d'encéphalopathie. Enfin, le foscarnet a été associé à des anomalies des concentrations sériques en calcium et en phosphate, y compris à des cas d'hypocalcémie fatale. Les effets indésirables neurologiques liés à l'utilisation du foscarnet sont principalement attribués à l'hypocalcémie.

Antirétroviraux

Certains antirétroviraux sont également associés à des troubles neurocognitifs, c'est notamment le cas de l'éfavirenz, dont il est bien connu qu'il s'associe à des rêves anormaux, mais aussi des cas d'encéphalopathie, de dépressions pouvant augmenter le risque suicidaire. Ces effets sont vraisemblablement liés à des phénomènes d'accumulation de la molécule, notamment chez les patients déficitaires sur l'iso-enzyme 2B6 des cytochromes (plus forte représentation dans la population d'origine subsaharienne) [11]. Plus récemment, la classe des inhibiteurs d'intégrase a elle aussi été associée à des troubles du sommeil et également à des effets neuropsychiatriques à connaître afin de les identifier et parfois de proposer un projet thérapeutique différent [12]. Les sujets âgés semblent particulièrement à risque dans ce cas-là.

Populations à risque

Il est essentiel de pouvoir identifier les patients les plus à risque afin d'anticiper les problématiques associées à la neurotoxicité.

Tout d'abord, il a largement été établi que les sujets âgés (notamment après 75 ans) étaient davantage susceptibles de développer des effets indésirables d'origine médicamenteuse et notamment neurotoxiques, et ce du fait des changements d'ordre pharmacocinétique associés au vieillissement (modification de la répartition entre la masse grasse et le muscle, modification de la liaison aux protéines plasmatiques avec une baisse de l'albumine et une augmentation des protéines inflammatoires, perméabilité des barrières, notamment de la barrière hématoencéphalique, accumulation

liée à la dysfonction de certains organes d'élimination, etc.). Chez les patients âgés, l'utilisation de certains antibiotiques, tels que la pipéracilline-tazobactam, les céphalosporines, les carbapénèmes, les aminosides, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la nitrofurantoïne, le linézolide, ainsi que, possiblement, les fluoroquinolones, est associée à un risque accru de développer divers symptômes de neurotoxicité [13].

L'insuffisance rénale, bien que souvent intrinsèquement liée au vieillissement, est un facteur de risque majeur de neurotoxicité pour les molécules à élimination urinaire comme les bêtalactamines ou les fluoroquinolones, qui peuvent ainsi s'accumuler. Dans une étude portant sur la base de données de pharmacovigilance française, 87,7 % des cas rapportés de neurotoxicité aux céphalosporines concernaient un patient insuffisant rénal [2].

Les patients critiques, hospitalisés en unités de réanimation et de soins continus sont également particulièrement à risque car ils combinent bien souvent des défaillances d'organes avec des posologies anti-infectieuses élevées. Ainsi, pour revenir à l'exemple du céfépime, les recommandations préconisent une instauration à 6 g par 24 h mais la moindre baisse de la fonction rénale est susceptible d'aboutir à des concentrations toxiques du fait de la marge thérapeutique étroite. À titre d'exemple, entre 2 et 4 % des patients de réanimation traités par bêtalactamines développeront une toxicité neurologique [14]. Le score de Charlson, l'âge, la fonction rénale et le poids (mauvaise adaptation au poids) sont associés à une incidence plus grande.

Enfin, on observe une surreprésentation des antécédents de pathologie touchant potentiellement le système nerveux central (dépression, éthyisme chronique, épilepsie préexistante, troubles cognitifs, etc.) parmi les cas décrits de neurotoxicité médicamenteuse [2].

L'association de plusieurs de ces facteurs de risque dans les cas décrits de la littérature est fréquente et démontre une majoration importante du risque chez ces patients.

Prévention et prise en charge

Une fois les médicaments et les populations/situations à risque identifiées, il est important en premier lieu d'anticiper ce type de toxicité. Le premier moyen, accessible à tous, est d'adapter les posologies employées à la fonction rénale (pour les médicaments éliminés par voie rénale) et d'anticiper

leurs changements dans le temps. Il est également possible d'anticiper les associations particulièrement à risque (carbapénèmes et fluoroquinolones, par exemple) et bien entendu, de vérifier l'occurrence de signes de toxicité précocement chez ces patients. Lorsque cela est possible en routine, le STP peut être un support très utile. Cela est notamment le cas pour les bêta-lactamines et le linézolide ou les antiherpétiques. Le STP du céfépime est particulièrement recommandé, et il a été montré que sa réalisation précoce (moins de 72 h après l'instauration du traitement) était associée à une moindre survenue de la neurotoxicité (risque multiplié par 3 si STP retardé à plus de 72 h) [15].

Lors de l'apparition de signes toxiques, il est impératif de faire appel au centre de pharmacovigilance local afin de procéder à la notification du cas, mais également pour caractériser de façon précise l'imputabilité de la molécule. La réalisation d'un

électroencéphalogramme peut parfois aider dans cette procédure.

Enfin, l'arrêt au moins temporaire du médicament en cause doit être fortement envisagé. Une réintroduction en fonction de la clinique et du STP est parfois réalisable rapidement, mais une fenêtre thérapeutique semble essentielle.

Conclusion

La neurotoxicité aiguë des anti-infectieux reste rare mais elle est potentiellement sévère. Sa prévention repose sur une meilleure connaissance des profils à risque et des mécanismes en cause, ainsi que sur une vigilance accrue chez les patients fragiles. Les antibiotiques gabaergiques (céphalosporines, carbapénèmes) et les antiviraux à élimination rénale doivent faire l'objet d'une attention particulière. ■

*P. Rabeau et M. Grégoire
déclarent ne pas avoir
de liens d'intérêts en relation
avec cet article.*

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELLS DE SANTÉ



**Rendez-vous régulier pour tout savoir
de l'actualité dans le VIH**

Cas clinique/quiz

Paroles d'experts

Revue de presse

Décryptage des dernières actualités

Diapositives



Retrouvez la plateforme sur www.edimark.fr

Experts scientifiques :
Dr Jean-Luc Meynard (Paris)
Pr Gilles Pialoux (Paris)

la lettre
DE L'INFECTIOLOGUE
DE LA MICROBIOLOGIE ET DE LA CLINIQUE

Avec le soutien institutionnel de

ViiV
Healthcare

Références bibliographiques (suite de la page 192)

10. Brandariz-Nuñez D et al. Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: A systematic review of cases. *J Clin Pharm Ther* 2021;46(4):918-26.
11. Desta Z et al. Impact of CYP2B6 polymorphism on hepatic efavirenz metabolism in vitro. *Pharmacogenomics* 2007;8(6):547-58.
12. Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric adverse events with dolutegravir and other integrase strand transfer inhibitors. *AIDS Rev* 2019;21(1):4-10.
13. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther* 2014;36(11):1489-1511.e4.
14. Haddad NA et al. Incidence and predictive factors associated with beta-lactam neurotoxicity in the critically ill: a retrospective cohort study. *Neurocrit Care* 2022;37(1):73-80.
15. Venugopalan V et al. Use of therapeutic drug monitoring to characterize cefepime-related neurotoxicity. *Pharmacotherapy* 2023;43(1):6-14.