

Un cas d'atteinte neurologique centrale et périphérique aiguë

Yann Le Cordroch^a, Simona Mateiciuc^a, Nicole Doser^b, Corinne Challet^c, Nicolas Schaad^c, Rebecca Dreher^a

^a Centre de traitement et réadaptation, Département de médecine, Ensemble Hospitalier de la Côte; ^b Service de gériatrie et réadaptation gériatrique, Département de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; ^c Pharmacie Interhospitalière de la Côte, Hôpital de Morges

Une patiente de 83 ans sans antécédents relevant est hospitalisée suite à un abcès hépatique à *Fusobactérium sp.* et peptostreptocoque. Le drainage percutané alors réalisé est laissé en place durant 24 jours et la patiente reçoit une antibiothérapie intraveineuse associant ceftriaxone et métronidazole pendant 11 jours. Le métronidazole est ensuite poursuivi seul oralement au long cours à la même posologie de 1,5 g/j. Au vu d'une bonne évolution de l'abcès confirmée par scanner, la patiente nous est adressée après 5 semaines pour réadaptation. A l'examen d'entrée, la patiente est déconditionnée avec un status neurologique sans particularités. Au niveau fonctionnel, la patiente effectue ses transferts avec de l'aide et marche sur 10 mètres avec un déambulateur. Dans un premier temps, l'évolution fonctionnelle est favorable, la patiente effectue ses transferts seule et augmente son périmètre de marche.

Par la suite, la patiente se plaint d'acroparesthésies et dysesthésies intenses nouvelles des 4 membres et d'une sensation de mort imminente. Nous observons un ralentissement neuropsychologique alternant avec des épisodes d'anxiété et d'agitation nocturne. Sur le plan fonctionnel, les transferts et la marche ne sont plus possibles. Le status neurologique montre une tétraparésie proximale et une ataxie alors que l'examen des nerfs crâniens et des réflexes ostéotendineux est normal. Le scanner cérébral avec injection de produit de contraste réalisé en première intention s'avère sans particularités.

Une toxicité centrale et périphérique d'origine médicamenteuse impliquant le métronidazole est évoquée. Selon le score de Naranjo [1], l'imputabilité du métronidazole est probable. Le traitement reçu durant 53 jours avec une dose totale cumulée de 79,5 g est alors stoppé. L'atteinte centrale s'amende en 2 semaines. L'atteinte motrice est récupérée progressivement en un mois alors que l'atteinte sensitive, qui régresse partiellement, perdure de nombreux mois.

Discussion

Le métronidazole est un antibiotique largement prescrit. D'apparence anodine, ce traitement peut occasionner des atteintes neurologiques sévères qui méritent une attention particulière. Sa toxicité est relevée depuis une quarantaine d'années, avec une multiplication de cas rapportés d'effets indésirables neurologiques depuis dix ans. Ceci semble s'expliquer par son utilisation plus commune sur de longues périodes. En effet, 48% des cas rap-

portés sont en relation avec le traitement prolongé d'abcès hépatiques, ORL ou cérébraux [2].

La littérature fait état de deux formes d'atteinte neurologique, l'une périphérique à type de polyneuropathie diffuse à prédominance sensitive, et l'autre centrale. Cette dernière est probablement moins fréquente mais présente des tableaux cliniques manifestes. Une atteinte mixte périphérique et centrale est retrouvée dans environ 20% des cas selon une étude française de pharmacovigilance [3].

Atteinte périphérique

Une polyneuropathie induite par le métronidazole est retrouvée dans 6 à 50% des cas à des degrés divers [4]. Il est intéressant de relever qu'une atteinte à prédominance sensitive est plus fréquente avec les traitements prolongés, en général de plus d'un mois, et les doses élevées d'au moins 1,5 g/j [4]. Aux Etats-Unis, il est utilisé off-label dans la maladie de Crohn et on retrouve une neuropathie périphérique chez 85% des patients après 1 an de traitement. Cette symptomatologie est généralement réversible mais peut persister jusqu'à 2 ans après l'arrêt [4], avec un cas décrit jusqu'à 38 mois. Sur un plan physiopathologique, la neuropathie sensitive est expliquée par une dénervation des petites fibres visualisée aux biopsies cutanées alors que la résolution de la symptomatologie est liée à une réinnervation.

Atteinte centrale

La toxicité centrale du métronidazole se manifeste principalement sous forme d'un syndrome cérébelleux avec ataxie statique et dysarthrie, une encéphalopathie et des crises d'épilepsie. Une revue systématique récente de la littérature comprenant 64 patients retient une ataxie dans 75% des cas, des troubles de la conscience chez 33% des patients et des crises d'épilepsie chez 13% d'entre eux [2]. Sur le plan pharmacologique, 60 à 100% de la concentration plasmatique de métronidazole est retrouvée dans la plupart des tissus, en particulier cérébral. Des métabolites actifs et inactifs traversent la barrière hémato-encéphalique, ceci d'autant plus en cas d'insuffisance hépatique ou de traitement prolongé. Les mécanismes physiopathologiques restent incertains. Toutefois, deux hypothèses sont récurrentes dans la littérature. Une suppose que ces métabolites se fixent au

RNA mitochondrial des neurones et en perturbent la synthèse protéique. L'autre suggère une interaction du métronidazole avec des monoamines induisant la formation de radicaux libres. Sur le plan radiologique, la plupart des cas sévères décrits font état de lésions symétriques bilatérales hyperintenses en pondération T2 à l'IRM, avec une atteinte spécifique des noyaux dentés cérébelleux dans 93% des cas [2]. Une atteinte du pons dorsal et du splénius des corps calleux semblent aussi typiques.

Dans la revue systématique susmentionnée, une résolution des atteintes radiologiques est observée dans 83% des cas dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Cependant, il est important de relever l'absence de corrélation entre les lésions radiologiques et la gravité des symptômes cliniques [2].

Contrairement à l'atteinte périphérique, l'atteinte centrale ne semble pas être en relation avec la durée du traitement et la dose de métronidazole. En effet, 26% des cas rapportés surviennent durant la première semaine d'introduction du traitement [2]. De même, la résolution est plus rapide entre 3 et 16 semaines après l'arrêt du traitement. A noter un cas dramatique d'encéphalopathie avec décès 8 semaines après l'introduction du traitement.

Conclusion

Dans notre cas, la patiente a probablement présenté un tableau mixte d'atteinte centrale et périphérique. L'introduction d'un traitement de métronidazole ou sa poursuite au long cours nécessitent une surveillance particulière. La moindre suspicion de polyneuropathie périphérique ou de toxicité centrale impose l'arrêt immédiat du traitement et devrait faire l'objet d'un signalement de pharmacovigilance à Swissmedic.

Correspondance:

Dr Yann Le Cordroch
Centre de traitement et réadaptation Aubonne-Gilly
Rte du Pavillon 12
CH-1182 Gilly
[yann.lecordroch\[at\]ehc.vd.ch](mailto:yann.lecordroch[at]ehc.vd.ch)

Références

- 1 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
- 2 Kuriyama A, et al. Metronidazole-Induced Central Nervous System Toxicity: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(6):241-7.
- 3 Paret N, et al. Metronidazole-induced peripheral neuropathy: a case series. *Fundamental and Clinical Pharmacology, Societe Francaise de Pharmacologie et de Therapeutique.* 2013;27 (Suppl. 1):24.
- 4 Jain KK. *Drug-Induced Neurological Disorders.* 3rd ed. Cambridge, Hogrefe, 2012.

A quoi pensez-vous?

Association? Une fillette de 2 ans est amenée avec une leucocorie (coloration blanche) de sa pupille gauche, une déviation de l'œil gauche vers l'extérieur et une mauvaise vision de ce même œil. Qu'est-ce qui se cache là-dedans?

Bruno Truniger

Réponse: un scanner révèle une surélévation rétinienne. Le diagnostic est **rétinoblastome intraoculaire**. L'œil est tout d'abord enucléé. Le n. optique n'est pas touché. 5 ans plus tard, cette fillette est en bonne santé, sans lésion locale ni controlatérale. Le rétinoblastome est la plus fréquente tumeur primitive oculaire de l'enfant. Toute anomalie de la réflexion pupillaire rouge du flash (à 4 mètres) exige l'intervention de l'ophtalmologue. (*NEJM.* 2012;367:258.)