Caractérisation des effets indésirables en relation avec le système nerveux central des céphalosporines : analyse des cas graves enregistrés dans la Base Nationale Française de Pharmacovigilance

Clémence Lacroix

▶ **To cite this version:**

Clémence Lacroix. Caractérisation des effets indésirables en relation avec le système nerveux central des céphalosporines : analyse des cas graves enregistrés dans la Base Nationale Française de Pharmacovigilance. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01903154

HAL Id: dumas-01903154

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01903154

Submitted on 24 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 18 Octobre 2018

Par M^elle LACROIX Clémence
Née le 15 Juin 1992

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :
Caractérisation des effets indésirables en relation avec le système nerveux central des céphalosporines : Analyse des cas graves enregistrés dans la Base Nationale Française de Pharmacovigilance

THESE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur RATHELOT Pascal

Membres : Madame le Professeur MICALLEF Joëlle

Monsieur le Docteur KHELOUFI Farid

Monsieur le Docteur OUSSET Sébastien

Madame le Docteur JOUANJUS Emilie

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 18 Octobre 2018

Par M^elle LACROIX Clémence
Née le 15 Juin 1992

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :
Caractérisation des effets indésirables en relation avec le système nerveux central des céphalosporines : Analyse des cas graves enregistrés dans la Base Nationale Française de Pharmacovigilance

THESE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur RATHELOT Pascal

Membres : Madame le Professeur MICALLEF Joëlle

Monsieur le Docteur KHELOUFI Farid

Monsieur le Docteur OUSSET Sébastien

Madame le Docteur JOUANJUS Emilie

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot,
D'avoir accepté de présider mon jury de thèse,
Veuillez trouver ici mon profond respect et ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Joëlle Micallef,
Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail et de m'avoir fait confiance,
Merci de m'avoir accueillie durant deux stages, au Centre de Pharmacovigilance puis au Centre d'Addictovigilance.

A Monsieur le Docteur Farid Kheloufi,
Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail, de m'avoir aidée et motivée chaque semaine,
Merci pour ces moments au travail et en dehors.

A Monsieur le Docteur Sébastien Ousset,
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Merci pour votre accueil et votre bonne humeur lors de mon stage à Pertuis.

A Madame le Docteur Émilie Jouanjus,
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Adrien, mon amoureux, j'ai bien fait de suivre mon instinct, en Guyane et jusqu'à Marseille, ça vaut le coup !

A mes parents, cette réussite est la vôtre. Merci pour l'amour que vous me portez tous les jours, merci de m'avoir épaulée et portée jusque-là, sans vous je n'en serais pas là ! J'espère être à la hauteur de tout ce que vous m'apportez.

A Papy G, Mamie Jo, pour tous ces moments passés avec vous depuis mon plus jeune âge, pour votre soutien durant toutes ces années.

A Mamie Claude, merci pour ta bienveillance, ton soutien et ta présence aujourd'hui.

A Annick, je n'en serais peut-être pas là où j'en suis aujourd'hui si tu ne m'avais pas appris à lire et à écrire. Merci pour ton soutien et pour tous ces fous rires.

A Mémé Sylvie, 99 ans, le Paris Match vivant, toujours au courant de tout ce qu'il se passe à Marseille et ailleurs. Longue vie à toi !

A mes beaux-parents, Jocelyne et Philippe, merci pour votre gentillesse et votre soutien, ainsi qu'à Thibault, Eloïse et Simon.

A Mirabelle et Clémence, mes amies de toujours pour tous ces moments passés avec vous, rires, pleurs mais surtout que du bonheur ! Je vous aime !

A Steven, ce bon vieux gaaaaars du coin (heeeeiiiiiin !), cet arcandier des cœurs (et surtout de la Guerche), ce fan de l'idole, sans toi la vie à Clermont n'aurait pas été aussi folle !

Aux Paulines, à Loulou, à la Lul', merci les vieilles meufs pour ces 5 ans de débauche sur les bancs de la fac et surtout dans les bars clermontois (et à Aimé aussi ;)

Mention spéciale à mon Paulo du froid Canadien, heinnnn !

A ces deux petites chiennes de la casse guyanaises x marseillaises, Maëliss et Marie, merci d'être là tout le temps, partout et pour tout ! Je vous kiffe ♥ !

A Pablo et Pablito, mes co-internes préférés (surtout Pablo, deux fois…), ces moments passés avec vous ont été des bonnes rigolades (plus que du travail d'ailleurs…). Ce n'était pas gagné d'avance mais on aura réussi à la passer cette thèse (moi d'abooooord hihi) !! Longue vie à notre amitié.

A Morane et Sofia, merci pour votre folie, un semestre seulement mais énormément de bons moments !

A mon grand Benji mon grand bêta, que de bons moments à Ajaccio !

A Constance, ta rencontre en Corse fut une réelle bonne surprise, et continue de jour en jour avec ton soutien, ta bienveillance et surtout ta bonne humeur constante (ouuuh).

A Camille, la petite Georgette, merci pour tous ces bons moments en Onco malgré l'ambiance pas toujours au top !

A tous mes autres co-internes, Guillaume, Tiftouf, Wakil, Amélie, vous avez régalé mes journées qui étaient parfois longues… Merci de m'avoir supportée !

A Audette, Anouk, Cam, Marie pour toutes ces soirées, ces conversations sans fin et surtout ces bons moments … qui ne font que commencer !!

A Stéph, Ange, Marie-Anna, Emma, Antho, Loulou et Carole, Florence, Cédric, Laeti qui m'ont fait passer des moments inoubliables (surtout des nights d'ailleurs…) sur cette belle île qu'est la Corse !

A Ricky, si t'es pas garé trop loin, on se retrouve au Bunniz ce soir ?

A Lucas, Loulou et Marine, Alex et Albane, Toto, pour tous ces bons moments passés avec vous. Pourvu que ça dure ! Merci de votre soutien aujourd'hui (même si je sais que vous venez surtout pour vous mettre la race…).

A Farid, je profite de la fin des remerciements des propos moins conventionnels : merci à toi pour ta bonne humeur, ton entrain, ton aide dans tous les domaines et surtout pour tes pas de danse endiablés ET tes cheveux !!! Djadja !! Un réel plaisir de partager tous ces moments (plus ou moins festifs) avec toi… et ce n'est pas fini !

Merci à l'équipe du CPRV, Delphine, Brigitte, Jacqueline, Marie, Frank, Farid (encore !!). Merci à toi Anne pour ta bienveillance et ton soutien chaque jour au CRPV, ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés.

Merci à l'équipe du CEIP, Babeth, Michel, Adeline alias Jean-Luc Lahaye, Marie-Douuu et Lisouuu. De très belles rencontres, beaucoup de soutien et beaucoup de folie, merci !
A Thomas, pour ton aide informatique, ta gentillesse et ta disponibilité.

Enfin, merci à tout le personnel hospitalier, pharmaciens, préparateurs, médecins, infirmiers, secrétaires… qui ont su me donner l'envie (d'avoir envie) et de continuer dans cette voie durant mon internat.

Et surtout mention spéciale à Sandrine pour m'avoir si bien accueillie à Pierrefeu-du-Var lorsque je n'étais encore qu'un petit moineau égaré en premier semestre. You rock !!

Sans oublier Dalida, sans qui ces 4 années auraient été bien moins rythmées !!! ☼

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION 5

2 PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE 7

2.1 Généralités sur les céphalosporines 7

2.1.1 Structure chimique et propriétés physicochimiques 8

2.1.2 Classification et voie d'administration 10

2.1.3 Mécanisme d'action 10

2.1.4 Propriétés pharmacocinétiques 11

2.1.4.1 Céphalosporines de 1ère génération 11

2.1.4.2 Céphalosporines de 2ème génération et céphalosporines de 3ème génération utilisées par voie orale 11

2.1.4.3 Céphalosporines de 3ème génération utilisées par voie injectable 12

2.1.4.4 Céphalosporines de 4ème génération 12

2.1.4.5 Céphalosporines de 5ème génération 12

2.1.5 Profil de tolérance global des céphalosporines 12

2.2 Effets indésirables des céphalosporines en relation avec le système nerveux central 13

2.2.1 Présentation des études et revues de la littérature 13

2.2.1.1 Principales caractéristiques des cas rapportés dans la littérature 13

2.2.1.2 Principales caractéristiques des revues de la littérature 14

2.2.1.3 Principales études réalisées chez l'homme 16

2.2.1.4 Principales études réalisées chez l'animal 16

2.2.2 Résumé de la typologie des effets indésirables et des informations au sein des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) 17

2.2.3 Mécanismes de survenue des effets indésirables neuropsychiatriques 20

2.2.4 Alertes de pharmacovigilance 20

2.2.4.1 Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) 20

2.2.4.2 Agence de sécurité des aliments et des médicaments américaines (FDA) 21

2.2.5 Facteurs de risque 21

2.2.5.1 Altération de la fonction rénale et âge 22

2.2.5.2 Antécédents de maladies du SNC 22

2.2.5.3 Dose administrée 22

2.2.6 Examens complémentaires contributifs au diagnostic d'effets indésirables en relation avec le SNC 23

2.2.6.1 Dosage plasmatique résiduel 23

2.2.6.2 Électroencéphalogramme 23

3 TRAVAUX PERSONNELS 24
3.1 Rationnel et objectif de l'étude 24
3.2 Matériel et méthode 24
3.3 Résumé des résultats 24
3.4 Article 25

4 DISCUSSION 40
4.1 Ce que l'on confirme par rapport à la littérature 40
4.2 Ce que l'on apporte comme éléments nouveaux par rapport à la littérature 40
4.3 Plausibilité biologique de nos résultats 41
4.4 Aides au diagnostic de neuro-toxicité 41
4.5 Ouvertures 43

5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES 44

6 BIBLIOGRAPHIE 45

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Famille des β-lactamines 7
Figure 2 : Noyau céphème ou acide 7 amino-céphalosporanique 8
Figure 3 : Principaux facteurs de risque de survenue d'un effet indésirable relatif au SNC lors d'un traitement par céphalosporine 14

TABLEAUX

Tableau 1 : Céphalosporines disponibles en France, générations et voies d'administration . 10
Tableau 2 : Principales caractéristiques des revues de la littérature 15
Tableau 3 : Informations sur les effets indésirables relatifs au SNC au sein des RCP des céphalosporines 19
Tableau 4 : Références et valeurs des concentrations plasmatiques des principales céphalosporines impliquées dans les effets indésirables en relation avec le SNC ... 23

LISTE DES ABBREVIATIONS

7-ACA : Acide 7-aminocéphalosporanique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
C1G : Céphalosporine de première génération
C2G : Céphalosporine de deuxième génération
C3G : Céphalosporine de troisième génération
C4G : Céphalosporine de quatrième génération
C5G : Céphalosporine de cinquième génération
EEG : Electroencéphalogramme
FDA : Food Drug Administration
GABA : Acide gamma-amino-butyrique
GLT : Glutamatergique
IM : Intramusculaire
IV : Intraveineuse
LCR : Liquide céphalo-rachidien
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
PLP : Protéine liant les pénicillines
PO : Per os
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SNC : Système Nerveux Central
SOC : System Organe Class

1 INTRODUCTION

Les antibiotiques sont largement consommés dans le monde, tant à l'hôpital qu'en ambulatoire. Les β-lactamines, de par leur large spectre d'activité, sont la classe d'antibiotique la plus prescrite et la plus consommée en France représentant plus de la moitié de la consommation totale : 62,9% en ville et 57,5% à l'hôpital en 2015 (1). Les antibiotiques, comme toute autre classe médicamenteuse, peuvent induire des effets indésirables dont les plus communs sont cutanés ou digestifs (2). Néanmoins, des études ont prouvé que les antibiotiques peuvent être responsables d'effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) (3–5). Plus particulièrement, ces travaux ont mis en évidence que les β-lactamines ont un fort potentiel de neuro-toxicité. Deshayes et al. ont réalisé en 2017 une revue de la littérature faisant état de ces effets indésirables par classe de β-lactamines (6) . En effet, la neuro-toxicité de cette famille d'antibiotiques est peu connue des cliniciens et peut conduire à des prolongations d'hospitalisations, des complications graves pouvant mener au décès. Ces effets indésirables sont d'une part neurologiques et se traduisent principalement par des tableaux d'encéphalopathie et des états convulsifs. Ils peuvent également être d'ordre psychiatrique avec majoritairement des états confusionnels et des hallucinations. Le versant psychiatrique de ces effets indésirables est néanmoins peu connu et peu caractérisé à ce jour.

La survenue de ces effets indésirables est influencée par des facteurs de risque comme une altération de la fonction rénale, un âge supérieur à 65 ans, des antécédents de maladies du SNC ou encore une administration de fortes doses (6,7). Suite à un nombre important de cas graves rapportés aux États-Unis, la Food & Drug Administration (FDA) a réalisé en 2012 une communication concernant le céfépime et le risque de convulsions chez les patients insuffisants rénaux lorsque les doses ne sont pas adaptées à la fonction rénale (8). En 2014, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a émis un point d'information similaire à l'intention des professionnels de santé. Ce point a été réitéré en 2018 suite à la survenue de nouveaux cas graves (9) (10). Bien que les cas rapportés dans la littérature concernent majoritairement le céfépime (11–14), cette molécule n'est pas la seule céphalosporine impliquée dans la survenue de tels effets indésirables. On retrouve au sein de la littérature, bien qu'à moindre échelle, des cas rapportés concernant le ceftazidime (15,16), la ceftriaxone (17,18) ou encore la céfazoline (19). Cependant ces effets sont encore méconnus, sous-suspectés et sous rapportés par les cliniciens. Le mécanisme d'action de ce phénomène n'est également pas encore totalement élucidé. La diminution dans la circulation du neurotransmetteur inhibiteur acide gamma-amino-butyrique (GABA) via une inhibition

compétitive concentration-dépendante des céphalosporines, le relargage d'endotoxines et de cytokines ainsi que l'augmentation de l'excitation des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) sont des hypothèses qui ont été évoquées (4,6,20). Des examens complémentaires tels que la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) et le dosage résiduel de l'antibiotique sont des éléments contributifs pour le diagnostic étiologique de ces effets indésirables (21–24). Néanmoins, ces éléments restent peu documentés dans les cas rapportés au sein de la littérature. A notre connaissance, aucune étude pharmaco-épidémiologique n'a été menée spécifiquement sur les céphalosporines et leur neuro-toxicité clinique. De plus, aucun travail à partir de données de pharmacovigilance n'a été publié à ce jour sur le sujet. Ainsi, le but de notre travail est de caractériser les effets indésirables relatifs au SNC en lien avec cette classe d'antibiotiques dont la gravité est sous-estimée à partir des cas d'effets indésirables graves rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

2 PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 Généralités sur les céphalosporines (25)

Les céphalosporines sont des antibiotiques appartenant à la famille des β-lactamines, aux côtés des pénicillines, de l'acide clavulanique, des carbapénèmes et des monobactames (figure 1).

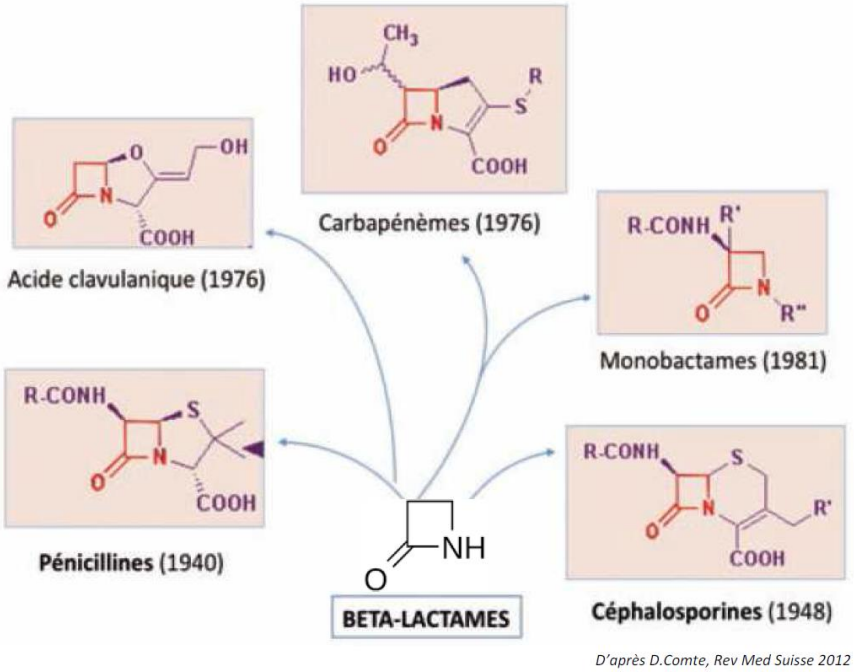

Figure 1 : Famille des β-lactamines (26)

La mise en évidence de cette famille a été initiée en 1945 par le directeur de l'Institut d'hygiène de Cagliari, le professeur Brotzu en Sardaigne. En effet, il s'étonne de la pureté bactériologique de l'eau de mer prélevée au voisinage d'une sortie d'égout. En 1945, il isole des prélèvements d'un champignon, C*ephalosporium acremonium*, et fort de l'expérience de Sir A. Fleming, montre que le filtrat de culture renferme une substance antibactérienne active sur des germes à Gram positif et négatif.

Malgré le fait que sa découverte passe totalement inaperçue, il réussit néanmoins en 1948 à intéresser les chercheurs d'Oxford H. Florey et N. Heatley. Le fractionnement du bouillon de culture permet de séparer tout d'abord un mélange de molécules stéroïdiques appelé « céphalosporines P » mais qui ne peut être développé en clinique.

La persévérance des chercheurs du Medical Research Council est finalement payante puisque sont ensuite isolées deux autres molécules, tout d'abord la céphalosporine N très active sur *Salmonella spp.*, puis surtout la céphalosporine C, dont l'activité sur les staphylocoques

pénicillinorésistants est trop faible pour être exploitable en clinique, d'autant que l'antibiotique est inactif per os.

Néanmoins, à partir de cette structure totalement nouvelle, et en s'inspirant des recherches réalisées sur les pénicillines, les chimistes d'Oxford aboutissent au squelette de base (acide 7-aminocéphalosporanique ou 7-ACA). Les chercheurs de Lilly Research, en mettant au point la préparation industrielle du 7-ACA, ouvrent la voie des céphalosporines d'hémi synthèse qui mène en 1964 à l'utilisation en clinique de la céfalotine.

2.1.1 Structure chimique et propriétés physicochimiques

Les céphalosporines ont pour structure de base le noyau céphème ou 7-ACA (figure 2), issu de la fusion du noyau β-lactame (ou azétidin-2-one), commun à toutes les β- lactamines, à la 2,3-dihydro-1,3-thiazine.

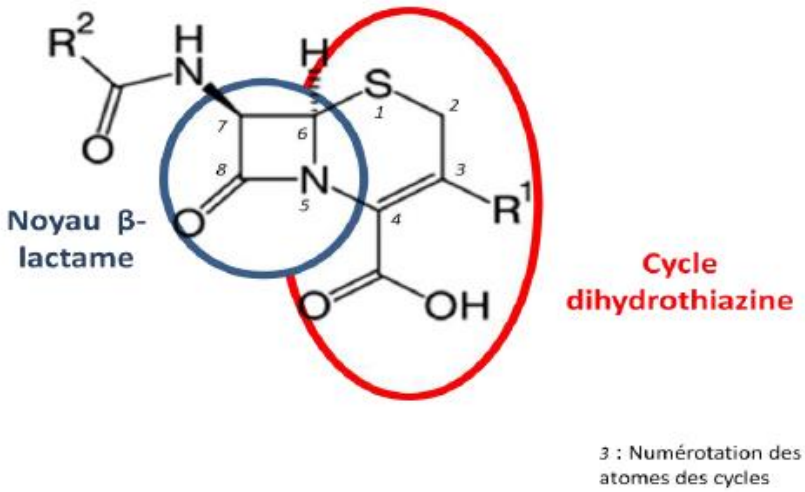

Figure 2 : Noyau céphème ou acide 7 amino-céphalosporanique

La structure chimique exacte de la molécule influence son activité. En effet, sur la figure 2, R_1 conditionne les propriétés pharmacocinétiques du principe actif et R_2 fait varier le spectre d'action, la concentration minimum inhibitrice et la résistance aux β-lactamases de celui-ci. La présence de centres d'asymétrie conditionne l'activité optique en solution. On peut noter la présence de plusieurs groupements chimiques caractéristiques : un groupement amide jouxtant R_2 et un groupement acide carboxylique sur le cycle dihydrothiazine.

Les céphalosporines se présentent généralement sous la forme de poudres blanches ou légèrement colorées, hydratées ou non et inodores. Ce sont des molécules chirales, comportant au moins deux carbones asymétriques. La mesure du pouvoir rotatoire (dans un solvant donné

et à une concentration précise) constitue un bon critère de pureté de ces molécules. Les céphalosporines, comme les pénicillines, sont des molécules comportant une fonction acide. La fonction carboxylique en 4 autorise la formation de sels de sodium qui, solubles dans l'eau, constituent la forme d'emploi pour l'administration parentérale.

Les molécules diacides comme la ceftriaxone et le céfotétan sont utilisées sous forme de sels disodiques qui, à fortes doses, peuvent entraîner une surcharge sodique chez l'insuffisant rénal.

La basicité d'amines éventuellement présentes sur les chaînes portées par les carbones 3 (comme le céfotiam) ou 7, est mise à profit pour former un chlorhydrate, voire un dichlorhydrate.

Les contre-ions des fonctions ammoniums quaternaires sur la chaîne R1 sont :

- soit l'anion carboxylate en 4 formant ainsi un sel interne ou bétaïne (comme pour la cefsulodine, l'ion sodium neutralisant la fonction sulfonique).
- soit l'anion chlorure (céfépime) ou sulfonate (cefpirome).

La fonction carboxylique est aussi exploitée pour la formation de « double prodrogues » (céfuroxime-axétil, cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil) dont l'intérêt est de permettre une administration par voie orale. Une fois résorbées, les prodrogues sont hydrolysées par les estérases en redonnant la molécule acide, seule active biologiquement.

Le caractère acide des céphalosporines peut être source d'incompatibilités physicochimiques. En effet, le mélange dans la même seringue ou le même flacon de perfusion d'une céphalosporine et d'un principe actif à caractère basique (comme par exemple un aminoside) provoque la précipitation du sel insoluble.

La balance hydrophile-lipophile des céphalosporines dépend naturellement des groupements greffés sur la molécule et du pH considéré. A pH compris entre 6 et 7 (correspondant au pH intestinal), les céphalosporines sont plutôt hydrophiles et donc non absorbées par la barrière digestive, sauf s'il existe un système de transport (céphalosporines utilisées par voie orale).

La fragilité du cycle β-lactame conditionne la réactivité chimique des molécules. Les céphalosporines sont plus instables en milieu basique que les pénicillines. En milieu basique, l'ouverture du cycle lactame conduit à un acide céfalosporoïque biologiquement inactif. Elle se produit également par voie enzymatique sous l'influence de sérines protéases ou β-lactamases, sécrétées par les bactéries résistantes. En revanche, contrairement aux pénicillines, les céphalosporines sont moins sensibles au milieu acide, justifiant pour certaines une administration orale (céfalexine, céfadroxil, céfradine, céfaclor, céfatrizine).

Il a été montré qu'en milieu tamponné à pH 6,9 et à 37°C, la plupart des esters de céphalosporines sont isomérisés en Δ2-céphèmes. Cette isomérisation est réversible en milieu alcalin mais non en milieu acide. Elle touche donc plus particulièrement les prodrogues administrées par voie orale.

2.1.2 Classification et voie d'administration

Les différentes générations de céphalosporines se distinguent par leur chronologie d'apparition en thérapeutique et par l'évolution de leur spectre antibactérien, dont découlent différents profils d'utilisation (tableau 1).

Génération	Molécule	Voie d'administration
1ère génération : C1G	Céfalexine	PO
	Céfazoline	IM, IV
	Céfadroxil	PO
	Céfradine	PO
2ème génération : C2G	Céfoxitine	IV
	Céfuroxime	PO, IM, IV
	Céfamandole	IV
	Céfaclor	PO
	Céfotiam	PO
3ème génération : C3G	Céfotaxime	IM, IV
	Ceftazidime	IV
	Céfixime	PO
	Cefpodoxime	PO
	Ceftriaxone	IM, IV
4ème génération : C4G	Céfépime	IM, IV
5ème génération : C5G	Ceftaroline	IV
	Ceftobiprole	IV

Tableau 1 : Céphalosporines disponibles en France, générations et voies d'administration

2.1.3 Mécanisme d'action

La cible des céphalosporines, comme celle des pénicillines, est la paroi bactérienne, garante de l'intégrité cellulaire. Ces antibiotiques bloquent la biosynthèse du peptidoglycane, constituant essentiel de la paroi bactérienne (effet bactériostatique) mais aussi accélèrent sa dégradation

(effet bactéricide). Les céphalosporines se fixent sur les protéines liant les pénicillines (PLP) qui sont les enzymes qui assurent la réticulation du peptidoglycane (transglycosylases, transpeptidases, carboxypeptidases). Le nombre de variétés de PLP varie selon les espèces bactériennes et chaque céphalosporine se lie sur une PLP avec une affinité préférentielle.
Le caractère hydrophile des céphalosporines et leur taille sont essentiels pour franchir la membrane externe des bactéries à Gram négatif par la voie des porines.

2.1.4 Propriétés pharmacocinétiques

De manière générale, les céphalosporines sont stables en milieu acide donc la voie orale est possible mais leur biodisponibilité est faible. Celle-ci est augmentée par la prise en dehors des repas. La distribution tissulaire est large, les céphalosporines de 3ème génération présentent une bonne diffusion dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). La biotransformation est faible et variable selon les molécules. Les céphalosporines sont éliminées par voie urinaire sous forme active hormis la ceftriaxone qui a une élimination mixte urinaire et biliaire. La demi-vie est généralement courte (1 à 2 heures) à part pour la ceftriaxone qui a une demi-vie de 8 heures.

2.1.4.1 Céphalosporines de 1ère génération (C1G)

Les C1G présentent une bonne absorption digestive et une faible fixation aux protéines plasmatiques. La métabolisation est faible (sauf pour la céfalotine), la diffusion est bonne dans de nombreux tissus (poumons, reins, foie...) sauf dans le LCR, avec un faible passage de la barrière hémato-méningée. A contrario, les C1G pénètrent la barrière placentaire et il y a un passage dans le lait. L'élimination est essentiellement urinaire sous forme inchangée (filtration et sécrétion par les tubules).

2.1.4.2 Céphalosporines de 2ème génération et céphalosporines de 3ème génération utilisées par voie orale

La résorption est plus faible que celle des C1G mais la fixation aux protéines plasmatiques est plus importante. La diffusion est identique aux C1G. L'élimination est essentiellement urinaire sous forme inchangée.

2.1.4.3 Céphalosporines de 3ème génération utilisées par voie injectable

La diffusion est très bonne dans tous les tissus y compris le LCR pour les molécules utilisées par voie parentérale. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible sauf pour la ceftriaxone qui est fortement liée (>90%). La métabolisation est très faible par voie hépatique sauf pour le céfotaxime qui est éliminé à 40% par cette voie. L'élimination est essentiellement urinaire sauf pour la ceftriaxone éliminée à 40% par voie biliaire.

2.1.4.4 Céphalosporines de 4ème génération

La diffusion est très bonne dans tous les tissus y compris le LCR. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible. La métabolisation est très faible, et l'élimination est exclusivement urinaire par filtration glomérulaire.

2.1.4.5 Céphalosporines de 5ème génération

La diffusion est également très bonne dans tous les tissus y compris le LCR. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible. L'élimination est essentiellement rénale, sous forme inchangée.

2.1.5 Profil de tolérance global des céphalosporines

La tolérance des céphalosporines est habituellement très bonne. Cependant, des effets indésirables tels que des manifestations allergiques sont fréquentes. La majorité des réactions rapportées comme allergiques touchent uniquement le système cutané. Cependant, les céphalosporines peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité immédiate pouvant mener à un choc anaphylactique. Sur le plan digestif, les céphalosporines peuvent entraîner des nausées, des vomissements, des diarrhées ou encore des colites pseudomembraneuses. Des perturbations transitoires des enzymes hépatiques peuvent être observées. Les céphalosporines peuvent induire une néphrotoxicité (néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité essentiellement). Des modifications réversibles de la numération de la formule sanguine peuvent également être observées, ainsi que des troubles de l'hémostase. Enfin, les injections de céphalosporine peuvent entraîner une réaction locale au point d'injection.
Des effets indésirables en relation avec le SNC peu connus en dehors des encéphalopathies métaboliques sont décrits et rapportés.

2.2 Effets indésirables des céphalosporines en relation avec le système nerveux central

2.2.1 Présentation des études et revues de la littérature

2.2.1.1 Principales caractéristiques des cas rapportés dans la littérature

La littérature rassemble un nombre important de cas rapportés concernant le céfépime, environ 150. En effet, le céfépime apparaît comme la céphalosporine la plus pourvoyeuse d'effets indésirables en relation avec le SNC. La neuro-toxicité se traduit principalement par des encéphalopathies, des états de mal non-convulsivants, des myoclonies, des altérations mentales avec diminution de la conscience, confusion ou hallucinations. La plupart des cas rapportés publiés concernent des patients insuffisants rénaux (21,27–31) mais aussi des patients ayant une fonction rénale normale (11,12). De plus, la plupart des cas rapportés traitent de patients de plus de 65 ans.

Lorsqu'ils sont réalisés, les examens complémentaires tels que l'EEG montrent une activité épileptique, d'ondes bi ou triphasiques (22). Le dosage plasmatique résiduel de l'antibiotique n'est pas réalisé en systématique.

Concernant le ceftazidime, la littérature fait état d'une trentaine de cas rapportés. La neuro-toxicité se traduit par des états de mal non-convulsivants, des convulsions généralisées, des myoclonies et des altérations mentales avec confusion, agitation et hallucinations. La plupart de ces cas concernent des patients de plus de 65 ans, insuffisants rénaux (13,15,16).

Les effets indésirables neuropsychiatriques de la ceftriaxone restent peu représentés au sein de la littérature. En effet, seulement une dizaine de cas d'effets indésirables sont publiés. Les patients présentent des états de mal non-convulsivants, des myoclonies, des altérations mentales de type confusion, hallucinations, somnolence, apathie allant jusqu'au coma. Une majorité d'entre eux sont insuffisants rénaux. Les EEG pratiqués montrent des ondes lentes, triphasiques avec activité delta et thêta (17,18,32–35).

Quelques cas rapportés sont publiés sur d'autres molécules, de manière sporadique comme le céfixime (36) ou encore le céfopérazone (23), la céfazoline (19), la céphaloridine (37,38).

Les principaux facteurs de risque d'effets indésirables relatifs au SNC retrouvés au sein de la littérature sont résumés figure 3 (cf paragraphe 2.2.5).

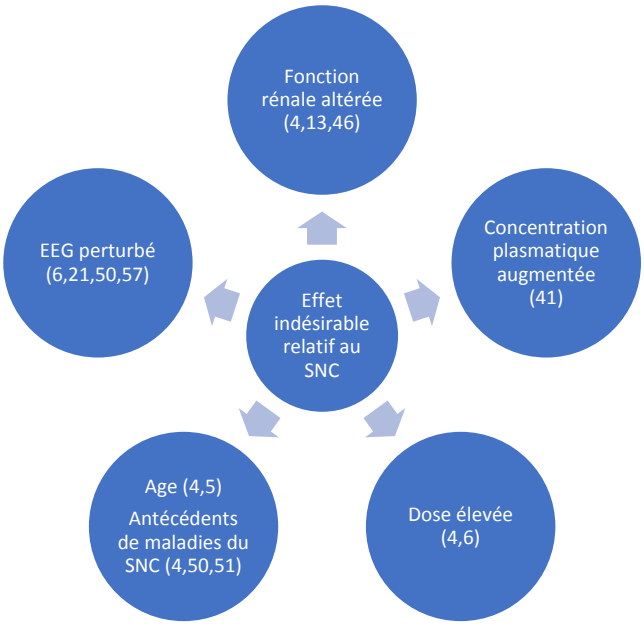

Figure 3 : Principaux facteurs de risque de survenue d'un effet indésirable relatif au SNC lors d'un traitement par céphalosporine

2.2.1.2 Principales caractéristiques des revues de la littérature

Les principales revues de la littérature publiées rassemblent plusieurs informations concernant la survenue d'effets indésirables relatifs au SNC lors d'un traitement par céphalosporine. Les céphalosporines les plus impliquées sont le céfépime et le ceftazidime. Ces effets se traduisent par des encéphalopathies avec convulsions et myoclonies principalement chez des sujets âgés, présentant une altération de la fonction rénale. L'examen complémentaire contributif au diagnostic le plus fréquemment réalisé est l'EEG, le plus souvent anormal avec la présence d'ondes lentes, triphasiques et de décharges épileptiques (tableau 2).

Référence	Molécule(s)	Nombre de cas	Type de population (concernant les céphalosporines)	Principaux résultats
Deshayes et al. 2017 (6)	Toutes les β-lactamines	69 cas concernent les céphalosporines	Age moyen : 65 ans 50 cas d'insuffisance rénale	-Effets indésirables SNC les plus fréquents : état de mal non –convulsivant (54%), myoclonies (41%), convulsions (35%), symptômes psychiatriques (13%) -40 EEG anormaux dont 55% de décharges épileptiques, 58% ondes lentes ou triphasiques
Bhattacharyya et al. 2016 (3)	Tous les antibiotiques	391 cas : 69 concernent les céphalosporines	Age moyen : 65 ans 35 patients de sexe masculin 50 cas d'insuffisance rénale 2 cas de dysfonction hépatique 2 cas d'antécédents psychiatriques	3 types d'encéphalopathies sous antibiotiques : -accompagnées de crises d'épilepsie ou de myoclonies après quelques jours d'antibiothérapie : céphalosporines et pénicillines -caractérisées par des psychoses après quelques jours d'antibiothérapie : quinolones, macrolides, procaïne pénicilline -accompagnées de signes cérébelleux et de signes anormaux à l'IRM après quelques semaines d'antibiotiques : métronidazole
Mattappalil et al. 2014 (5)	Tous les antibiotiques	-	Age > 65 ans	-Céphalosporines les plus impliquées : céfépime, ceftazidime, céfuroxime et céfazoline -Maladies neurologiques et insuffisance rénale sont des facteurs de risque importants chez les personnes âgées
Grill et al. 2011 (4)	Tous les antibiotiques	24 publications concernent les céphalosporines	-	Effets indésirables SNC des céphalosporines : encéphalopathie avec ondes triphasiques sur l'EEG crises d'épilepsie tardives, convulsions, états de mal non-convulsivants, myoclonies, asterixis
Appa et al. 2017 (39)	Céfépime	198 cas	Age moyen : 67 ans 86 patients de sexe masculin 149 cas d'insuffisance rénale	-Effets indésirables SNC les plus fréquents : diminution du niveau de conscience (80%), désorientation/agitation (47%), myoclonies (40%) -Dose moyenne administrée : 4 grammes/jour -55 cas de dose > AMM chez insuffisants rénaux -Délai moyen d'apparition : 5 jours -141 EEG réalisés
Payne et al. 2017 (7)	Céfépime	131 cas	60 patients hospitalisés en réanimation Age moyen : 69 ans 69 patients de sexe féminin 108 cas d'insuffisance rénale 11 cas d'antécédents de maladies du SNC 21 cas de patients ayant une co-administration de molécule neurotoxique	-Effets indésirables SNC les plus fréquents : diminution du niveau de conscience (47%), myoclonies (42%), confusion (42%) -Délai moyen d'apparition : 4 jours -98 EEG réalisés : tous anormaux -Concentration moyenne plasmatique : 45 mg/l
Chow et al. 2003 (40)	Céfépime Ceftazidime	41 cas concernent céfépime 12 cas concernent ceftazidime	-Céfépime : âge moyen 61 ans, 18 patients de sexe masculin, clairance à la créatinine moyenne 8.3 mg/dl -Ceftazidime : âge moyen 65 ans, 7 patients de sexe masculin clairance à la créatinine moyenne 6.5 mg/dl	-Effets indésirables SNC communs : confusion avec désorientation temporo-spatiale (96%), myoclonies (33%), convulsions (13%) -Céfépime : 21 EEG montrant une encéphalopathie, 15 montrant un état de mal non-convulsivant, 6 montrant une épilepsie généralisée. Délai moyen d'apparition 5 jours, délai moyen d'amélioration 8 jours. Délai moyen de diagnostic 5 jours -Ceftazidime : 2 EEG montrant une encéphalopathie, 6 montrant un état de mal non-convulsivant. Délai moyen d'apparition 6.5 jours, délai moyen d'amélioration 4 jours. Délai moyen de diagnostic 3 jours.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des revues de la littérature

2.2.1.3 Principales études réalisées chez l'homme

Tanaka et al. ont réalisé en 2013 une étude rétrospective comparant la prévalence des convulsions lors d'un traitement par céfépime et par méronème. 183 patients ont été traités par céfépime et 745 par méronème. Les résultats ont montré une prévalence significativement plus importante de convulsions avec le céfépime (2,73 vs 0,54%, p<0,01). De plus, les patients ayant présenté des convulsions dans le groupe céfépime étaient exclusivement des patients présentant des antécédents de maladies anomalies du SNC (41).

Fugate et al. ont publié en 2013 une étude rétrospective concernant la neuro-toxicité du céfépime en réanimation. L'étude a inclu 100 patients ayant reçu du céfépime, d'âge moyen 65,8 ans, ayant reçu une dose de céfépime moyenne de 2,5 grammes par jour. 84 patients présentaient une insuffisance rénale (insuffisance rénale chronique, n=40 patients et aiguë, n=77). Des signes de neuro-toxicité ont été décrits chez 15 patients : 10 patients présentaient une insuffisance rénale et pour 4 de ces patients seulement la dose de céfépime avait été adaptée à la fonction rénale. Les résultats ont montré que les patients en réanimation avec une insuffisance rénale étaient plus susceptibles de présenter une neuro-toxicité induite par le céfépime, même si la posologie avait été préalablement adaptée à la fonction rénale (42).

Huwyler et al. ont réalisé une étude de cohorte rétrospective en 2017 chez des patients traités par céfépime. L'étude a inclu 93 patients avec un total de 161 concentrations plasmatiques en céfépime. 10 patients ont montré des effets indésirables neurologiques pouvant être en relation avec le céfépime. Ces patients avaient une fonction rénale altérée et un traitement antibiotique de longue durée. La neuro-toxicité du céfépime semblerait apparaître pour des concentrations plasmatiques supérieures à 35 mg/ml (43).

2.2.1.4 Principales études réalisées chez l'animal

Williams et al. ont mené en 1988 une étude concernant les modèles animaux dans l'évaluation des convulsions provoquées par les β-lactamines. Les résultats ont montré un lien entre les récepteurs GABA et la neuro-toxicité de l'imipénème-cilastatine et de la céfazoline. De plus, le modèle de convulsion via le pentylènetetrazole semblerait être intéressant pour ce type d'étude (44).

De Sarro et al. ont publié en 1993 une étude montrant que les quinolones potentialiseraient les crises convulsives induites par la céfazoline dans le modèle murin DBA/2. Les quinolones renforceraient les effets indésirables de la céfazoline au niveau du SNC. De plus, ces molécules

ont le même mécanisme d'élimination, et seraient potentiellement en compétition lors de l'excrétion, d'où une augmentation des concentrations sériques en antibiotiques (45).

Yamazaki et al. ont réalisé une étude expérimentale chez la souris en 2002 mettant en évidence que l'injection intra-cérébro-vasculaire de céfosélis, céphalosporine de 4ème génération, produirait des convulsions via l'inhibition des récepteurs GABA. En effet, les convulsions induites par le céfosélis seraient inhibées par un traitement avec du diazépam et seraient différentes de celles induites par le récepteur NMDA (46).

Sugimoto et al. ont conduit en 2003 une étude chez la souris mettant en évidence le blocage du récepteur GABA-A lors de convulsions induites par les céphalosporines. En effet, les résultats observés chez la souris ont démontré que les convulsions induites seraient médiées de manière prédominante par l'inhibition des récepteurs GABA-A et non par les récepteurs NMDA (20).

Amakhin et al. ont publié une étude en 2018 démontrant que le céfépime et la ceftriaxone seraient de faibles bloqueurs de récepteurs GABA-A chez le rat. En effet, le céfépime semblerait bloquer les récepteurs GABA-A de manière compétitive alors que la ceftriaxone les bloquerait de manière non-compétitive. A forte concentration, les céphalosporines seraient incapables de provoquer des convulsions alors qu'à cette même concentration, accompagnées d'une perfusion mimant des désordres ioniques de type insuffisance rénale, des convulsions étaient apparues. Néanmoins, la ceftriaxone serait considérée comme une molécule à moindre risque de convulsion (47).

2.2.2 Résumé de la typologie des effets indésirables et des informations au sein des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP)

Les effets indésirables neurologiques mais aussi psychiatriques induits par les céphalosporines ne sont pas sont décrits spécifiquement dans les RCP des produits. Les principaux signes cliniques sont les suivants :

-Encéphalopathie : perturbation de la vigilance, état confusionnel, altération du comportement, crise convulsive partielle ou généralisée, état de mal non-convulsivant. Généralement les tableaux d'encéphalopathie regroupent à la fois des signes d'allures neurologiques et psychiatriques.

-Mouvements anormaux : myoclonie, tremblement, dyskinésie, asterixis

-Désordres psychiatriques : anomalie du comportement, état confusionnel, désorientation, hallucination, agitation, agression, délire, psychose.

Le tableau 3 résume les informations relatives à ces effets indésirables au sein des RCP des céphalosporines commercialisées en France.

Céphalosporine	Section(s)	Informations
Céfalexine	*Effets indésirables *Surdosage	Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.
Céfazoline	*Mise en garde et précaution d'emploi *Surdosage	*Les bêtalactamines, exposent au risque d'encéphalopathies (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale. *Des vertiges, paresthésies et céphalées ont été rapportés suite à l'administration de fortes posologies de céphalosporines. Des encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives) peuvent survenir, en particulier chez l'insuffisant rénal. Un surdosage accidentel en céfazoline impose l'arrêt du médicament et un traitement par anticonvulsivant en cas de survenue de crises convulsives.
Céfadroxil	*Mise en garde et précaution d'emploi *Effets indésirables	Les bêtalactamines exposent aux risques d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.
Céfradine	*Mise en garde et précaution d'emploi *Effets indésirables *Surdosage	Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.
Céfoxitine	*Effets indésirables *Surdosage	*L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner une encéphalopathie métabolique (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives). *Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.
Céfuroxime	*Surdosage	Un surdosage peut entraîner des séquelles neurologiques, incluant une encéphalopathie, des convulsions et un coma.
Céfamandole	*Surdosage	L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives). Le surdosage accidentel impose l'arrêt du médicament et un traitement anti-convulsivant en cas de survenue de crises convulsives.
Céfaclor	*Mise en garde et précaution d'emploi *Effets indésirables	Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.
Céfotiam	*Mise en garde et précaution d'emploi *Effets indésirables *Surdosage	Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.
Céfotaxime	*Effets indésirables *Surdosage	*L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives). Une vigilance particulière doit s'appliquer aux patients traités pour méningite. *En cas de surdosage avec les bêta-lactamines, risque d'encéphalopathie métabolique réversible.
Ceftazidime	*Précautions d'emploi *Effets indésirables	*En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine pour éviter les répercussions cliniques dues à des taux élevés d'antibiotique, par exemple: convulsions. *Peu fréquentes: céphalées et sensations vertigineuses. Ont été rapportés très rarement des désordres neurologiques dont tremblements, myoclonies, crises convulsives, encéphalopathie et coma, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale altérée et pour qui la dose de ceftazidime n'a pas été réduite de façon appropriée.
Céfixime	*Effets indésirables	Les bêtalactamines incluant le céfixime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.
Cefpodoxime	*Mise en garde et précaution d'emploi *Effets indésirables	Les bêta-lactamines incluant le cefpodoxime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.

Ceftriaxone	*Effets indésirables	Fréquence indéterminée : convulsion
Céfépime	*Effets indésirables	*Manifestations neurologiques : rarement céphalées, paresthésies; très rarement confusion, sensations vertigineuses, convulsions, modification du goût, acouphènes. Comme avec d'autres béta-lactamines, de rares cas d'encéphalopathies réversibles (troubles de la vigilance et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, hallucinations, myoclonies, crises convulsives) ont été rapportés. La plupart des cas sont apparus chez l'insuffisant rénal recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé. Généralement, les symptômes de neurotoxicité ont été d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse. Cependant, il y a eu quelques cas d'évolution fatale.
	*Surdosage	*Des surdosages accidentels pouvant se manifester par des signes d'encéphalopathie ont été observés chez des patients ayant une fonction rénale altérée et recevant des posologies supérieures aux doses recommandées.
Ceftaroline	*Mise en garde et précaution d'emploi	*Patients avec des antécédents de crises convulsives : Des crises convulsives ont été observées au cours d'études toxicologiques, à des taux équivalents à 7-25 fois les valeurs de Cmax de ceftaroline chez l'homme. L'expérience issue des études cliniques avec la ceftaroline fosamil chez les patients avec des antécédents de crises convulsives est très limitée. Par conséquent, Zinforo® doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.
Ceftobiprole	*Mise en garde et précaution d'emploi	*Patients présentant un trouble épileptique préexistant Des convulsions ont été associées avec l'utilisation de Mabelio®. Les convulsions sont le plus souvent survenues pendant un traitement par Mabelio® chez des patients présentant des troubles préexistants du SNC/épileptiques. Par conséquent, il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients.
	*Effets indésirables	*Fréquence indéterminée : convulsions Peu fréquent : insomnie, agitation (y compris anxiété, crises de panique et cauchemars)

Tableau 3 : Informations sur les effets indésirables relatifs au SNC au sein des RCP des céphalosporines

2.2.3 Mécanismes de survenue des effets indésirables neuropsychiatriques

La physiopathologie des effets indésirables neurologiques des β-lactamines n'est pas encore totalement élucidée. Les convulsions induites par les β-lactamines seraient liées à leur structure, et notamment au noyau β-lactame. En effet, la dégradation enzymatique de ce noyau préviendrait les crises d'épilepsie (48).

Les hypothèses actuelles concernant le mécanisme d'action de ces effets indésirables sont les suivantes (6) :

- Une baisse de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) relargué par les terminaisons nerveuses. Le neurotransmetteur GABA est un inhibiteur important du SNC ayant pour fonction naturelle de diminuer l'activité neuronale. Les céphalosporines agiraient par inhibition compétitive concentration-dépendante (en particulier la sous-unité GABA-A). Un fort taux en céphalosporine entraînerait donc un effet antagoniste GABA-ergique important produisant une hyperexcitabilité neuronale et pouvant créer des décharges épileptiques (6),
- Un relargage d'endotoxines et de cytokines dans le tissu cérébral provoquant une toxicité cérébrale,
- Une augmentation de l'excitation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazolepropionate,
- Une augmentation de l'excitation glutamatergique (49).

2.2.4 Alertes de pharmacovigilance

2.2.4.1 Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

En France, deux alertes sanitaires concernant le céfépime ont émané de l'ANSM.

En octobre 2014, l'ANSM a publié un communiqué sur les risques de réactions graves lors du non-respect des posologies recommandées de céfépime en cas d'insuffisance rénale. Ce point d'information a fait suite à la notification de décès notamment chez des sujets âgés ayant reçu des doses non adaptées à leur fonction rénale. Ce communiqué décrivait l'importance de l'adaptation posologique du céfépime à la fonction rénale en particulier chez le sujet âgé. En effet, il existe un risque de survenue de manifestations neurologiques graves telles que des encéphalopathies allant des troubles de la vigilance au coma, des hallucinations, des myoclonies et des crises convulsives. L'adaptation posologique doit être effectuée lorsque la clairance à la

créatinine est inférieure à 50 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault. Il a été préconisé de surveiller attentivement la fonction rénale des patients traités par cette molécule, d'autant plus s'il y avait une prescription concomitante de molécules néphrotoxiques ou de diurétiques puissants (9).

En avril 2018, l'ANSM a publié de nouveau un communiqué adressé aux professionnels de santé pour alerter sur les risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées de céfépime, notamment en cas d'insuffisance rénale. Cette lettre reprenait les informations du communiqué d'octobre 2014 en rappelant les doses recommandées en fonction de la clairance à la créatinine et en cas d'hémodialyse.

Le point important était la préconisation de réaliser un dosage des concentrations plasmatiques en antibiotique devant l'apparition de tout trouble neurologique ou devant l'aggravation de troubles neurologiques préexistants (10).

2.2.4.2 Agence de sécurité des aliments et des médicaments américaines (FDA)

En juin 2012, la Food & Drug Administration (FDA) a publié une alerte concernant de nouvelles recommandations quant à l'ajustement des posologies de céfépime chez l'adulte souffrant d'insuffisance rénale. Cette alerte faisait suite à une étude sur la base FDA Adverse Event Reporting System réalisée de 1996 à février 2012 ayant mis en évidence 59 cas d'états de mal non-convulsivants lors d'une administration de céfépime. 56% des cas étaient survenus chez des patients de plus de 65 ans et 69% étaient des femmes. Une dysfonction rénale était présente chez 58 patients sur 59 ; et chez 56 patients, l'ajustement posologique à la fonction rénale n'avait pas été réalisé. La recommandation stipulait que pour minimiser le risque de convulsions, les professionnels de santé devaient ajuster la posologie de céfépime chez les patients présentant une clairance à la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min (8).

2.2.5 Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'apparition d'effets indésirables en lien avec le SNC lors d'un traitement par céphalosporines sont de plusieurs types. Certains facteurs sont sujets dépendants (âge, fonction rénale, antécédents) et d'autres sujets indépendants comme la dose administrée.

2.2.5.1 Altération de la fonction rénale et âge

Une altération de la fonction rénale est un des principaux facteurs de risque de présenter un effet indésirable relatif au SNC, que ce soit une insuffisance rénale aiguë ou chronique. En effet, les sujets présentant une clairance à la créatinine diminuée (< 60 ml/min) sont plus à risque de présenter ces effets indésirables. Une altération de la fonction rénale entraîne une accumulation de la molécule dans le sérum et une exposition majorée (4,13,39). C'est pourquoi une adaptation de la posologie à la fonction rénale est nécessaire pour toutes les céphalosporines hormis la ceftriaxone dont l'élimination est mixte (biliaire et urinaire).
Les sujets dont l'âge est supérieur à 65 ans sont également à risque selon plusieurs études (4,5).

2.2.5.2 Antécédents de maladies du SNC

Plusieurs études montrent qu'il existe un risque plus important de développer des effets indésirables relatifs au SNC lorsque le sujet a des antécédents de maladies du SNC comme l'épilepsie, des antécédents d'infection du SNC (4,50,51).
De plus, dans son étude, Payne et al. montre que les maladies graves des patients hospitalisés en réanimation, ainsi que l'altération de la barrière hémato-encéphalique constituent des facteurs de risque non négligeables (7).

2.2.5.3 Dose administrée

De fortes doses de céphalosporines administrées semblent être impliquées dans l'apparition de troubles du SNC (4,6). La dose journalière administrée doit être adaptée à la pathologie ainsi qu'à la fonction rénale du patient. Ces informations sont disponibles dans les Résumés des Caractéristiques des Produits. Il semble également exister une relation entre la concentration plasmatique en antibiotique et l'apparition d'évènements indésirables en relation avec le SNC. La nuance entre la relation dose/effet et concentration/effet est fine et la causalité n'est pas totalement définie. Des examens complémentaires sont préconisés en cas d'apparition d'évènements indésirables.

2.2.6 Examens complémentaires contributifs au diagnostic d'effets indésirables en relation avec le SNC

2.2.6.1 Dosage plasmatique résiduel

Le dosage plasmatique résiduel de l'antibiotique est essentiel. En effet, il est un bon reflet de l'accumulation potentielle de l'antibiotique en fonction de sa concentration plasmatique.
Les valeurs thérapeutiques de référence sont basées sur des recommandations (tableau 4). Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Céphalosporine	Valeurs thérapeutiques (mg/ml)	Références
Céfépime	40-60	Lamoth et al. (52)
Ceftazidime	40-80	Aubert et al. (53)
Ceftriaxone	10-30	Le Turnier et al. (54)
Céfotaxime	20-60	Seguin et al. (55)
Céfazoline	40-80	Zeller et al. (56)

Tableau 4 : Références et valeurs des concentrations plasmatiques des principales céphalosporines impliquées dans les effets indésirables en relation avec le SNC

2.2.6.2 Électroencéphalogramme

L'électroencéphalogramme (EEG) est un examen contributif pour le diagnostic de neuro-toxicité. Il permet de mettre en évidence une activité épileptique ainsi que des ondes spécifiques de type lentes, bi ou triphasiques. En effet, à travers les études et les cas rapportés, ces ondes semblent caractériser les signes d'encéphalopathies (6,21,50,57). Dès lors qu'un doute subsiste concernant l'antibiothérapie et l'apparition de signes neurologiques, il est important de réaliser cet examen.

3 TRAVAUX PERSONNELS

3.1 Rationnel et objectif de l'étude

Les effets indésirables relatifs au SNC des antibiotiques sont sous-suspectés et peu caractérisés. La famille des β-lactamines peut induire ce type d'effets indésirables : encéphalopathies, tableaux convulsifs et psychiatriques. Les effets indésirables relatifs au SNC induits par les céphalosporines peuvent conduire à des complications graves telles que des hospitalisations, des prolongations d'hospitalisations jusqu'au décès. De plus, les informations au sein de la littérature concernant les effets indésirables relatifs au SNC des céphalosporines sont parcellaires en dehors du céfépime. Face à la gravité de ces conséquences et le manque de données dans la littérature, nous avons décidé de caractériser plus finement ces effets indésirables au sein de la classe des céphalosporines à travers une étude rétrospective descriptive des cas rapportés aux Centre Régionaux de Pharmacovigilance dans l'optique de fournir des éléments nouveaux aux cliniciens.

3.2 Matériel et méthode

Tous les cas graves rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance du 1er janvier 1987 au 31 décembre 2017 ont été analysés.

En se basant sur la littérature, nous avons choisi d'analyser les critères suivants :

- Caractéristiques du patient : sexe, âge, poids, fonction rénale, antécédents neurologiques et/ou psychiatriques, prescription concomitante de molécules agissant sur le SNC.
- Effet indésirable : Système Organe Class (SOC), symptôme, réalisation d'un EEG et interprétation, délai d'apparition, délai d'amélioration.
- Médicament impliqué : molécule, posologie, voie d'administration, suspect/interaction, réalisation d'un dosage de la molécule.
- Niveau de gravité : cas graves.

3.3 Résumé des résultats

Un total de 511 cas graves incluant 31 décès a été analysé. Les patients étaient majoritairement des hommes (52,5%), d'âge moyen 67,1 ans, dont la clairance à la créatinine moyenne était de 32,9 ml/min. Les molécules les plus impliquées étaient : céfépime (33,1%), ceftriaxone (29,7%), ceftazidime (19,6%), céfotaxime (9%) et céfazoline (2,9%), pour la plupart

administrées par voie parentérale (87,3%). Des antécédents de maladies du SNC ont été rapportés pour 25% des patients. Concernant les effets indésirables, les patients ont majoritairement présenté : encéphalopathie (30,3%), état confusionnel (19,4%), convulsion (15,1%), myoclonie (9,4%), épilepsie (9,2%), coma (6,3%) et hallucination (4,3%). Le délai moyen d'apparition était de 7,7 jours et les effets indésirables ont duré en moyenne 6 jours. Les dosages plasmatiques en céphalosporine ont été rapportés pour 153 patients (29,9%) et 107 étaient au-dessus des valeurs de référence, dont 62 patients (57,9%) avaient également une altération de la fonction rénale. La réalisation d'électroencéphalogramme (EEG) a été rapportée pour 38,2% des patients (n=195), celui-ci était anormal dans 81% des cas (n=158).

3.4 Article

Drug Safety

Serious Central Nervous System side effects of cephalosporins: a national analysis of reports registered in the French Pharmacovigilance Database

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	DRSA-D-18-00396
Full Title:	Serious Central Nervous System side effects of cephalosporins: a national analysis of reports registered in the French Pharmacovigilance Database
Article Type:	Original Research Article
Funding Information:	
Abstract:	Introduction – Among antibiotics, Central Nervous System (CNS) adverse drug reactions (ADRs) are often under-suspected and overlooked. B-lactams can cause CNS ADRs and the characteristics of such ADR have not been fully explored. We aimed to characterize the profile of serious CNS ADRs induced by cephalosporins. Method – We performed an analysis of serious reports recorded in the French Pharmacovigilance database from 1987 to 2017. Results – A total of 511 serious ADRs reports was analyzed including 31 deaths. Patients had a mean age of 67.1 years and were mainly men (52.5%), with a mean creatinine clearance of 32.9 ml/min. The most involved molecules were cefepime (33.1%), ceftriaxone (29.7%), ceftazidime (19.6%), cefotaxime (9%) and cefazoline (2.9%), mostly administered through intravenous route (87.3%). A CNS history was observed in 25% of the reports (n=128). Patients exhibited encephalopathy (30.3%), confusional state (19.4%), convulsion (15.1%), myoclonia (9.4%), status epilepticus (9.2%), coma (6.3%) and hallucination (4.3%). The mean time of onset was 7.7 days and the mean duration was 6 days. Cephalosporin plasma levels were recorded for 153 patients (29.9%) and 107 were above the standards including 62 (57.9%) related to renal impairment. Electroencephalograms were performed for 38.2% (n=195) of the patients and 81% (n=158) were abnormal. Conclusion – This study characterizes the off-target CNS ADRs of several cephalosporins. Ceftriaxone represented a large part of our reports just beside cefepime and it would be relevant to warn healthcare professionals. Investigations (EEG, though plasma levels and renal function) can be precious tools for clinicians to make a prompt diagnosis and improve patients' outcomes.
Corresponding Author:	Joelle Micallef, MD, PhD CHU TIMONE Marseille Cedex 5, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	CHU TIMONE
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Clémence Lacroix
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Clémence Lacroix
	Farid Kheloufi
	Youssef Bennis
	Véronique Pizzoglio
	François Montastruc
	Joelle Micallef, MD, PhD

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Serious Central Nervous System side effects of cephalosporins: a national analysis of reports registered in the French Pharmacovigilance Database

C. Lacroix [1], F. Kheloufi [1], Y. Bennis [2], V. Pizzoglio [3], F. Montastruc [4,5], J. Micallef [1]

1 : Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, Inst Neurosci Syst, Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Marseille, France

2 : Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France

3 : Centre Régional de Pharmacovigilance, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

4 : Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, Toulouse, France

5 : Unité clinique de Pharmacologie psychiatrique, Faculté de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France

Correspond author

Pr Joëlle Micallef

Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, Inst Neurosci Syst, Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Marseille, France

joelle.micallef@ap-hm.fr

Telephone number: (+33) 04 91 74 75 60

Running title: cephalosporins and CNS effects

Abstract

Introduction – Among antibiotics, Central Nervous System (CNS) adverse drug reactions (ADRs) are often under-suspected and overlooked. B-lactams can cause CNS ADRs and the characteristics of such ADR have not been fully explored. We aimed to characterize the profile of serious CNS ADRs induced by cephalosporins.

Method – We performed an analysis of serious reports recorded in the French Pharmacovigilance database from 1987 to 2017.

Results – A total of 511 serious ADRs reports was analyzed including 31 deaths. Patients had a mean age of 67.1 years and were mainly men (52.5%), with a mean creatinine clearance of 32.9 ml/min. The most involved molecules were cefepime (33.1%), ceftriaxone (29.7%), ceftazidime (19.6%), cefotaxime (9%) and cefazoline (2.9%), mostly administered through intravenous route (87.3%). A CNS history was observed in 25% of the reports (n=128). Patients exhibited encephalopathy (30.3%), confusional state (19.4%), convulsion (15.1%), myoclonia (9.4%), status epilepticus (9.2%), coma (6.3%) and hallucination (4.3%). The mean time of onset was 7.7 days and the mean duration was 6 days. Cephalosporin plasma levels were recorded for 153 patients (29.9%) and 107 were above the standards including 62 (57.9%) related to renal impairment. Electroencephalograms were performed for 38.2% (n=195) of the patients and 81% (n=158) were abnormal.

Conclusion – This study characterizes the off-target CNS ADRs of several cephalosporins. Ceftriaxone represented a large part of our reports just beside cefepime and it would be relevant to warn healthcare professionals. Investigations (EEG, though plasma levels and renal function) can be precious tools for clinicians to make a prompt diagnosis and improve patients' outcomes.

Keywords: antibiotics, cephalosporins, neurotoxicity, central nervous system, neurologic, psychiatric, adverse effects, pharmacovigilance.

1. Introduction

Antibiotics are widely prescribed both in the community and in the hospital sector. Antibiotics can be associated with many different adverse drug reactions (ADRs) well known of clinicians such as gastrointestinal discomfort. Nevertheless, Central Nervous System (CNS) serious ADRs which gather neurological and psychiatric ADRs are under-suspected and an overlooked issue with β-lactam antibiotics [1–3]. In this antibiotic class, cephalosporins appear to be an important cause of CNS ADRs. Cefepime is the most reported antibiotic causing encephalopathy and non-convulsive status epilepticus [4–7]. ADRs reported with cefepime were mostly serious, i.e. they can lead to prolonged hospitalization or complications during hospitalization leading to life-threatening conditions or fatal outcomes [2,8]. As a result, CNS ADRs related to cefepime have been recently in the scope of medicine regulatory authorities. After several serious cases of non-convulsive status epilepticus reported to the Food Drug Administration (FDA), a safety communication was performed and a warning was added to the label of cefepime [9]. However less is known concerning the potential of CNS ADRs with other cephalosporins and characteristics of CNS ADRs occurring in the overall class of β-lactams is scarce. Indeed, only a few case reports have described CNS ADRs related to other medicines than cefepime [10–13]. Most of other published data evaluated one or two cephalosporins and only a few include pharmacokinetic data such as plasma levels that could be an important parameter in clinical practice in order to react as soon as possible and manage the ADR. In addition, ADRs are not always correctly identified or documented in these studies. Many case reports demonstrate that electroencephalograms (EEG) show epileptic activity and typical waves when cephalosporin-induced encephalopathy [14–17]. In addition, little is known about psychiatric adverse effects that can misidentified in clinical practice. Finally, study based on large database (as pharmacovigilance one) has never been performed to evaluate, at a population level, the characteristics of cephalosporins and CNS ADRs. Because early diagnosis is important to avoid serious consequences, we aimed to characterize and focus on these serious ADRs using data from the French Pharmacovigilance Database in order to provide accurate elements for clinicians and improve appropriate management.

2. Methods

The French pharmacovigilance network consists in 31 Regional Pharmacovigilance Centres that collect and analyze spontaneous reports of ADRs. Reporting of serious and/or unexpected ADRs has been compulsory for physicians, dentists and midwives since 1984 and for pharmacists since 1995. Also, nurses (since 1995) and patients, families and associations (since 2011) can contribute on a voluntary basis. ADR reports received at a Regional Pharmacovigilance Centre are thoroughly assessed for causality, expectedness and seriousness of the ADR. To make sure the information in the French Pharmacovigilance Database is reliable and medically validated, each spontaneous report submitted to a given Regional Pharmacovigilance Centre undergoes a pharmacological, clinical and biological assessment process by a trained assessor of the Regional Pharmacovigilance Centre. It is then recorded in the French Pharmacovigilance Database and transmitted to the national agency of medicines via the French Pharmacovigilance Database, a common computerized database using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology for ADRs coding [18]. Numerous pharmacoepidemiological studies have shown the validity and high quality of the French Pharmacovigilance Database including to assess CNS-drug induced effects [19–21].

All serious reports of a CNS (neurological and/or psychiatric) ADR involving a cephalosporin (Anatomical Therapeutic Chemical: J01DA, J01DB, J01DC, J01DD, J01DE, J01DF, J01DI) and registered in the French Pharmacovigilance Database until December 31st 2017 were extracted. According to the recommendations of the International Committee on Harmonization, serious ADRs were defined as a fatal or life-threatening ADR, an ADR requiring hospitalization or prolongation of ongoing hospitalization, resulting in persistent or significant disability, other medically important conditions or congenital abnormality or birth defect [22].

ADRs were analyzed according to System Organ Class (SOC) and Preferred terms levels of MedDRA classification. SOCs "Neurologic affection" and/or "Psychiatric affection" were selected for the analysis. General information concerning patients' characteristics were collected. When available, history of CNS disease was extracted. For each report, information about co-prescriptions (other antibiotics or drugs known to be involved in CNS ADRs), a realization of an electroencephalogram and plasma level of cephalosporin were collected during the CNS ADRs when available compared to standards [23–26] . The daily dose reported was the dose of cephalosporins at the time of the CNS onset. The creatinine clearance was estimated by the Cockcroft-Gault formula and renal impairment defined when creatinine clearance was under 60ml/min.

3. Results

3.1. General characteristics of serious case reports

A total of 511 serious reports were identified in the French Pharmacovigilance Database representing 755 CNS ADRs analyzed in our study. Reports involving men accounted for 52.5%. Mean age was 67.1 (SD: 20.6) and 62.4% of the reports concerned patients over 65 years (mean age: 79.1). The ADR resulted in a hospitalization or prolonged hospitalization in 71.2% (n=364) of the cases while fatal and life-threatening ADRs were reported in respectively 6.1% (n=31) and 11.9% (n=61) of the cases. A persistent or significant disability/incapacity was observed in 5 reports. About these 31 deaths, 12 involved ceftriaxone (38.9%), 8 involved cefepime (25.8%), 7 involved ceftazidime (22.6%) and 4 involved cefotaxime (12.9%).

Creatinine clearance was registered for 195 reports with a mean of 32.9 ml/min (SD: 25.1). Through these 195 creatinine clearances, we observed 87.7% of renal impairment. A documented history of CNS diseases was found in 128 reports (25%) and 32 of them had several CNS diseases. The most frequent ones were depression (23.1%), alcoholism (20.3%), epilepsy (16.4%), cognitive disorders (10.2%), anxious-depressive syndrome (8.6%).

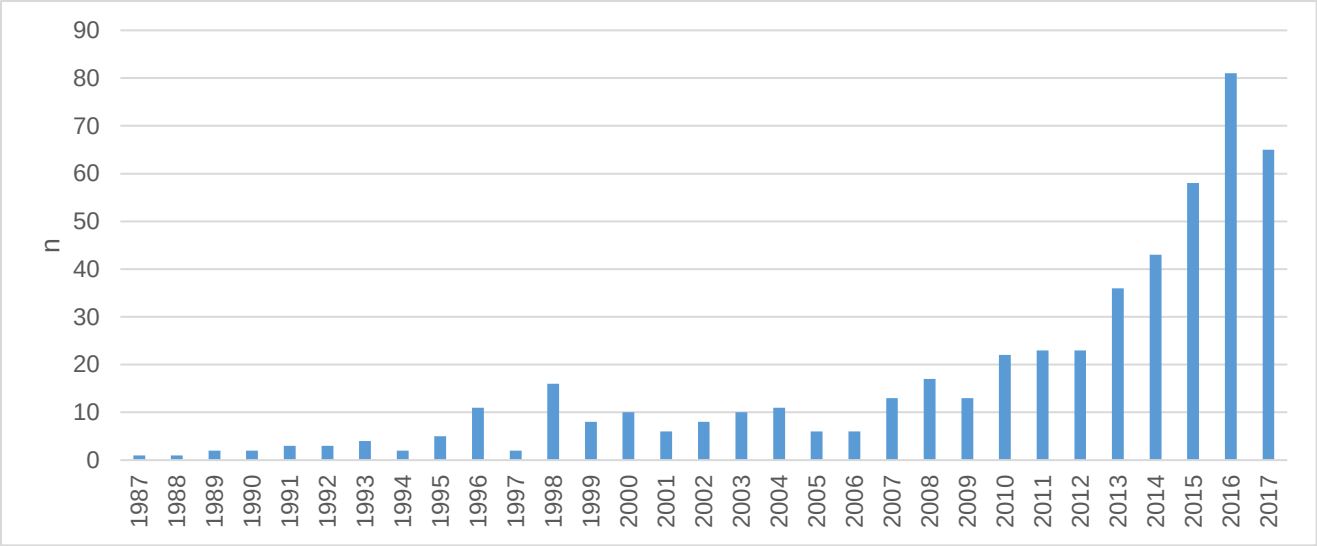

Fig. 1 Number of serious reports of CNS ADRs related to cephalosporins registered by year in the French Pharmacovigilance database over the last 30 years.

ADRs Adverse Drug Reactions, CNS Central Nervous System

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients.

Patients' characteristics	
Sex, Male,	n=268 (52.5%)
Mean age (years),	67.1 (SD:20.6)
Age >65 years old,	n=319 (62.4%)
Mean weight (kg),	69.8 (SD:22.3)
CNS history,	n=128 (25%)

Kg kilograms, CNS central nervous system, SD Standard Deviation

3.2. Characteristics of cephalosporins involved in the ADR

We identified 20 different cephalosporins, mainly cefepime (n=169, 33.1%), ceftriaxone (n=152, 29.7%), ceftazidime (n=100, 19.6%), cefotaxime (n=46, 9%) and cefazoline (n=15, 2.9%) involved in CNS ADRs (Fig 2). An association of two or more cephalosporins was found in 8 reports. Cephalosporins were administered through intravenous route in 399 reports (87.3%), oral routes in 31 reports (6.8%), intramuscular injections in 19 reports (4.2%), sub-cutaneous injections in 14 reports (3.1%) and intraperitoneal injection in 1 report. Table 2 shows the mean daily dose of the five most involved molecules, the comparison with the maximum dose in the summary of Products characteristics (SmPC) and the number of patients with renal impairment.

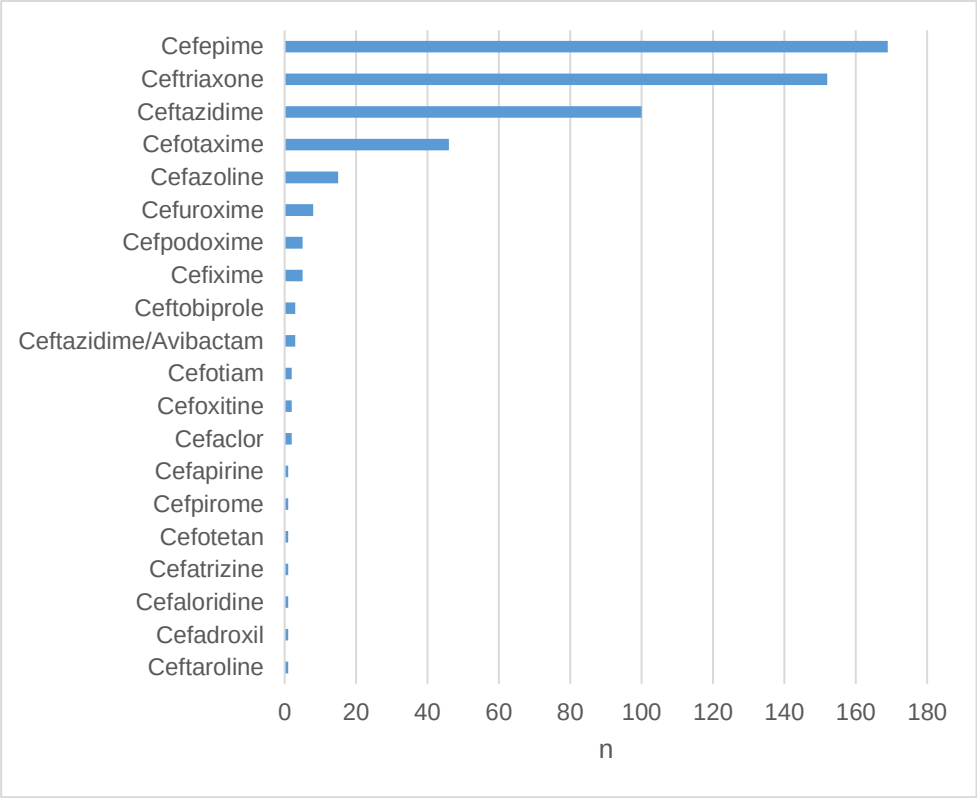

Fig. 2 Number of serious cases reports of CNS ADRs registered per cephalosporin in the French Pharmacovigilance Database.

ADRs Adverse Drug Reactions, CNS Central Nervous System

Table 2 Mean daily doses of the main cephalosporins involved in CNS ADRs, number of patients with doses above to the maximum dose of Summary of Product Characteristics and number of patients suffering from renal impairment.

Cephalosporin	Mean daily dose, g/day (range)	n	Number of patients with Dose> Maximal dose of SmPC	Number of patients with Renal impairment
Cefepime	4.6 (0.3-30)	131	1	1
Ceftriaxone	1.7 (0.5-6)	98	3	-
Ceftazidime	4.7 (0.05-16)	71	7	5
Cefotaxime	4.2 (0.27-12)	37	0	-
Cefazoline	4.1 (0.8-8)	9	3	-

ADRs Adverse Drug Reactions, CNS Central Nervous System, SmPC Summary of Products Characteristics

3.3. Co-prescriptions

For 254 patients (49.7%), we found a concomitant exposition to other antibiotics (38.2% of quinolones and 18.9% of β-lactams). For 150 patients (29.4%), we found a concomitant exposition to other CNS drugs.

3.4. Type of ADRs reported

A total of 967 ADRs was reported including 755 psychiatric and/or neurologic ADRs (78.1%), representing 1.89 ADR/report and 1.48 CNS ADR /report. A neurologic ADR was found in 439 reports and a psychiatric was found in 141. A concomitant psychiatric and neurologic ADR was found in 70 reports. As reported in Fig. 3, the most frequent serious ADR terms were on the one hand neurologic with mainly encephalopathy (30.3%), convulsion (15.1%) and myoclonia (9.4%), and on the other hand psychiatric with mainly confusional state (19.4%), hallucination (4.3%) and visual hallucination (2.3%).

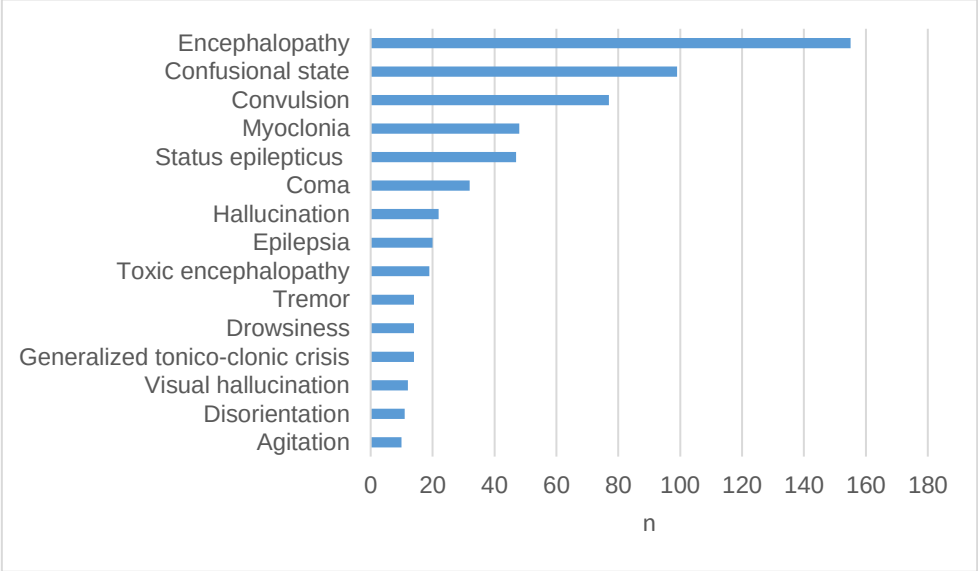

Fig. 3 Main results of ADRs registered from reports concerning cephalosporins and CNS ADRs in the French Pharmacovigilance Database.

ADRs Adverse Drug Reactions, CNS Central Nervous System

The mean time of CNS ADRs onset was 7.7 days (SD: 11.3) after starting a cephalosporin. Mean duration ADR was 6 days (SD: 7.4).

3.5. Explorations

a) Plasma levels

Cephalosporin plasma levels were available for 153 patients (29.9%): 86 cefepime (56.2%) including 56 above the standards (65.1%) (40-60 mg/l), 41 ceftazidime (26.8%) including 31 above the standards (75.6%) (40-80 mg/l), 18 ceftriaxone (11.8%) including 16 above the standards (88.9%) (10-30 mg/l), 4 cefotaxime (2.6%) including 1 above the standards (25%) (20-60 mg/l) and 4 cefazoline (2.6%) including 3 above the standards (75%) (40-80 mg/l). Among reports with plasma levels above the standards, 57.9% where linked to a renal impairment (Table 3).

Table 3 Plasmatic level of cephalosporins: Number of patients with plasma levels measurement performed, median plasma levels, number of plasma levels above the standards and number of patients with plasma levels above the standards related with renal impairment.

Cephalosporin	Plasma levels standards (mg/l)	Number of patients with plasma levels	Median plasma levels (mg/l)	Number of plasma levels above the standards	Number of patients with plasma levels above the standards and with renal impairment
Cefepime	40-60	86	96.5	56	35
Ceftazidime	40-80	41	104	31	14
Ceftriaxone	10-30	18	81.4	16	8
Cefotaxime	20-60	4	11.4	1	3
Cefazoline	40-80	4	210.5	3	2

b) Electroencephalogram

Results of an electroencephalogram were recorded in 195 reports (38.2%) and were abnormal for 81%. In 107 reports, an encephalopathy was suspected through the electroencephalogram.

Electroencephalograms mostly showed an epileptic activity (28.2%), slow waves discharges (26.2%), triphasic waves (7.7%), delta activity (4.1%), biphasic waves (3.1%) and theta activity (1.5%).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first pharmacovigilance study that investigated cephalosporins and CNS ADRs at a population level through a large pharmacovigilance database. Indeed, more than 500 serious reports have been recorded in the French Pharmacovigilance Database for thirty years which represents a total of 755 CNS ADRs occurring after a median time to onset of 7.7 days. A substantial part of these ADRs lead to serious complications with life-threatening conditions and fatal outcome that represented 18% in our study. Our study may confirm that the elderly are more prone to CNS ADRs as the mean age of patients in our study was 67.7 [3,27]. Signs of encephalopathy (confusional state, hallucination, and coma) and/or signs of convulsive state (convulsion, myoclonia, status epilepticus) were the main ADRs reported. Psychiatric ADRs were also reported in our study though they are not well described in the literature and often included in the neurologic ADRs pattern.

Our results show that various cephalosporins other than cefepime can induce CNS ADRs in real practice despite scarce data. Among uncommon medicines inducing CNS ADRs, cefuroxime was also a cephalosporin found in our study showing that CNS ADRs can also occur during oral therapy and is not limited to parenteral cephalosporin. However, cefepime was the most involved drug with a total of 169 reports which mirrors the literature with about 150 case reports published [4,5,14–16,28–33]. Ceftriaxone with 152 reports and ceftazidime with 100 reports were also an important part of CNS ADRs inducing drugs in our study as well as other cephalosporins such as cefotaxime with 46 reports or cefazoline with 15 reports to a lesser extent [12]. Ceftazidime is known to provide CNS ADRs with about 30 case reports published [6,13,34–36] but ceftriaxone is under-recognized throughout literature compared to our results with only a dozen or so case reports published [10,37–40]. Ceftriaxone may be involved in CNS mechanisms in animal studies mediating the glutamate transporter GLT-

1. In fact, by increasing GLT-1 expression, ceftriaxone may inhibit the development of opioid-induced hyperalgesia in mice [41]. Moreover via the upregulation of GLT-1 expression, ceftriaxone seems to be involved in attenuating drug-seeking behavior for example with alcohol or cocaine [42–44]. As far as pathophysiology of CNS ADRs in not well known, an increase in glutamatergic excitation seems to be involved too in the pathophysiology of beta-lactams-induced neurological ADRs [45], as well as a decrease in γ-aminobutyric acid (GABA, a major inhibitory neurotransmitter in the CNS) neuroinhibitory via the concentration-dependent inhibition in a competitive manner of the GABA-A receptor complex, a release of endotoxins and cytokines, and an increase in excitatory ability related to N-methyl-D-aspartate receptors and α-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolepropionate receptors [34]. An important point is that ceftriaxone led to 12 deaths in our study, it shows that this cephalosporin has to be in the scope of clinicians. Another point is that the SmPCs of ceftriaxone does not recommend any dose adaptation to the renal function. One of the feature common to all cephalosporins was that most of patients received doses below the maximum dose labelled in the SmPC showing that CNS ADRs can occur whatever the dose is and that cephalosporin doses over recommendations is not a necessary condition to the onset of CNS ADRs. However, the use of higher doses and a probable high exposure appears to be a risk factor as a substantial part of patients had with renal impairment and 57.9% of patients with doses above the maximum dose indicated in the SmPC had renal impairment. This is in line with previous medicine regulatory authorities' investigations such as the one from the FDA's adverse event reporting system database that recorded 59 cases of non-convulsive status epilepticus mainly in older patients with renal impairment in between 1996 and 2012. This study lead to a safety communication reminding clinicians to adjust the dose of cefepime in patients with renal impairment [9]. In France, a warning concerning cefepime and the risk of neurological severe ADR when daily doses are not respected for renal insufficient patient was published in 2014 [46] and again in 2018 [47]. Nevertheless, the French medicine agency warned healthcare professionals about the risk of complications during hospitalization including life-threatening conditions and fatal outcomes even in patients with a normal renal function. The elderly were also targeted in this communication because they represent a vulnerable population for who the risk of CNS ADRs is higher. Like patients in intensive care, they can display a concomitant medical condition or multiple concomitant therapies. Previous CNS diseases also appears to be an individual risk factor [8,34]. In our study, a substantial number of reports concerned patients with a concomitant medical condition including 25% of the patients experimented a CNS history in our population including more than a half over 65 years. According to several studies, antibiotics [3,27] such as β-lactams [34] or quinolones [48] are known to provide the same types of side effects. Benzodiazepines, anti-psychotics, antidepressants, anti-epileptics, opioid analgesics are known to induce CNS ADRs and were often found in our report's co-medications [1]. These elements could have led to a difficult assessment of causality of cephalosporin but it is unlikely that these they represent cofounding factors. Nevertheless, chronology was in favour of cephalosporin's causality in our reports. Each case reported to the pharmacovigilance center undergoes were pharmacological, clinical and biological assessment by experimented and trained clinicians which makes causality strong. This highlights the fact that clinicians should think of iatrogenic etiology to when they deal with neurologic or psychiatric condition in a patient treated with multiple medications including cephalosporins. When available, they should rely on the expertise of a pharmacovigilance centre who can help clinicians in causality determination or guide them in complementary explorations.

Indeed, additional explorations such as EEG appear to be important as they can guide to a prompt and accurate diagnosis of ADR. Previous studies highlighted specific signs on EEG such as triphasic waves, delta, theta activity and epileptic activity that can help to identify cephalosporin-induced neurological ADR [14–17]. Therapeutic drug monitoring is also among additional paraclinical explorations that can quickly give an idea of cephalosporin exposure and can be a substantial help for clinicians. However, data from case reports or from retrospective studies does not always include through plasma levels explorations and the relationship between the level of exposure to cephalosporin and the onset of CNS ADRs is not fully established. A retrospective cohort study managed by Huwyler and al. showed that neurotoxicity related to cefepime occurred at plasma levels > 35 mg/l which is under the standards [49]. In our study, CNS disorders occurred at a plasma levels within the therapeutic range while 69.9% of patients with available plasma levels had levels over the therapeutic range. As a result, prospective studies are needed to properly identify and quantify the determinants of the onset of CNS disorders related to cephalosporins such as renal function, plasma levels of cephalosporins and EEG. Even though cefepime has been in the spotlight of international medical regulatory authorities, it would also be relevant to deeply investigate other cephalosporins as there is a gap in knowledge concerning other molecules than cepfepime. This would help better understand these off-target effects that are not enough known by healthcare professionals as well as define to which extent the safety message applies to other cephalosporins.

5. Conclusion

This study characterizes that off-target CNS ADRs of various cephalosporins can be life threatening and lead to a fatal outcome. Many factors may increase the susceptibility of patients to develop CNS ADRs such as age > 65 years old, renal impairment, previous CNS diseases. Investigations such as EEG, though plasma levels and renal function can be precious tools for clinicians to make a prompt diagnosis and improve patients' outcomes or prevent the onset of CNS ADRs. Other cephalosporins than cefepime can cause CNS ADRs such as ceftriaxone represented a large part of our reports with several deaths just beside cefepime justifying the importance for clinicians to be aware of CNS ADRs related to cephalosporins. As far as ceftriaxone is widely used both in the community and in the hospital sector, it would be relevant to warn healthcare professionals about this potential risk of CNS ADRs which seems to be under-estimated and under-suspected.

Conflicts of interest

Clémence Lacroix, Farid Kheloufi, François Montastruc, Youssef Bennis, Véronique Pizzoglio and Joëlle Micallef declare that they have no conflict of interest.

References

1. Cock HR. Drug-induced status epilepticus. Epilepsy Behav EB. 2015;49:76–82.

2. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Gonzalez Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. Neurology. 2016;86:963–71.

3. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. Br J Clin Pharmacol. 2011;72:381–93.

4. Meillier A, Rahimian D. Cefepime-induced encephalopathy with normal renal function. Oxf Med Case Rep. 2016;2016:118–20.

5. Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. Epilepsy Behav. 2006;8:312–4.

6. Martínez-Rodríguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. Am J Med. 2001;111:115–9.

7. Bora I, Demir AB, Uzun P. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. Epilepsy Behav Case Rep. 2016;6:23–7.

8. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. Crit Care Lond Engl. 2017;21:276.

9. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment [Internet]. [cited 2018 Jul 1]. Available from: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm309661.htm

10. Roncon-Albuquerque R, Pires I, Martins R, Real R, Sousa G, von Hafe P. Ceftriaxone-induced acute reversible encephalopathy in a patient treated for a urinary tract infection. Neth J Med. 2009;67:72–5.

11. Anzellotti F, Ricciardi L, Monaco D, Ciccocioppo F, Borrelli I, Zhuzhuni H, et al. Cefixime-induced nonconvulsive status epilepticus. Neurol Sci. 2012;33:325–9.

12. Choi J-Y, Seok HY, Lee S-H, Kim B-J, Park K-W, Jung K-Y. Epidural adhesiolysis complicated by cefazolin-induced status epilepticus: two cases. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110:1041–3.

13. Jackson GD, Berkovic SF. Ceftazidime encephalopathy: absence status and toxic hallucinations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:333–4.

14. De Silva DA, Pan ABS, Lim S-H. Cefepime-induced encephalopathy with triphasic waves in three Asian patients. Ann Acad Med Singapore. 2007;36:450–1.

15. Fernández-Torre JL, Martínez-Martínez M, González-Rato J, Maestro I, Alonso I, Rodrigo E, et al. Cephalosporin-induced nonconvulsive status epilepticus: clinical and electroencephalographic features. Epilepsia. 2005;46:1550–2.

16. Passarelli V, Conceição MPOM da, Trés ES, Alves Junior JF, Baldocchi MA. Stimulus-induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges (SIRPDs) associated with seizures in cefepime neurotoxicity. Arq Neuropsiquiatr. 2014;72:643–4.

17. Pro S, Randi F, Pulitano P, Vicenzini E, Mecarelli O. Reversible encephalopathy induced by cefoperazone: a case report monitored with EEG. Neurol Sci. 2011;32:465–7.

18. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. Thérapie. 2016;71:135–42.

19. Abadie D, Essilini A, Fulda V, Gouraud A, Yéléhé-Okouma M, Micallef J, et al. Drug-induced panic attacks: Analysis of cases registered in the French pharmacovigilance database. J Psychiatr Res. 2017;90:60–6.

20. Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favrelière S, Pizzoglio V, Pérault-Pochat M-C. Drug-induced Depression: a Case/Non Case Study in the French Pharmacovigilance Database. Thérapie. 2015;70:425–32.

21. Brefel-Courbon C, Gardette V, Ory F, Montastruc JL. Drug-induced myoclonus: a French pharmacovigilance database study. Neurophysiol Clin Neurophysiol. 2006;36:333–6.

22. International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D. 2003.

23. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:4360–7.

24. Zeller V, Durand F, Kitzis M-D, Lhotellier L, Ziza J-M, Mamoudy P, et al. Continuous Cefazolin Infusion To Treat Bone and Joint Infections: Clinical Efficacy, Feasibility, Safety, and Serum and Bone Concentrations. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:883–7.

25. Seguin P, Verdier MC, Chanavaz C, Engrand C, Laviolle B, Donnio P-Y, et al. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. J Antimicrob Chemother. 2009;63:564–7.

26. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective Determination of Serum Ceftazidime Concentrations in Intensive Care Units: Ther Drug Monit. 2010;32:517–9.

27. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review. Clin Ther. 2014;36:1489-1511.e4.

28. Chang Y-M. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus as a cause of confusion in an elderly patient. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. 2015;114:290–1.

29. Landgrave LC, Lock JL, Whitmore JM, Belcher CE. Pediatric Cefepime Neurotoxicity. Pediatr Neurol. 2012;47:458–60.

30. Lin C-J, Chen S-P, Wang S-J, Fuh J-L. Cefepime-related encephalopathy in peritoneal dialysis patients. J Chin Med Assoc. 2011;74:87–90.

31. Dakdouki GK, Al-Awar GN. Cefepime-induced encephalopathy. Int J Infect Dis. 2004;8:59–61.

32. Alpay H, Altun O, Biyikli NK. Cefepime-induced non-convulsive status epilepticus in a peritoneal dialysis patient. Pediatr Nephrol. 2004;19:445–7.

33. Plensa E, Gallardo E, Ribera J-M, Batlle M, Oriol A, Costa J. Nonconvulsive status epilepticus associated with cefepime in a patient undergoing autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;33:119–20.

34. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β-Lactam Antibiotics: A Literature Review. Drug Saf. 2017;40:1171–98.

35. Chow KM, Szeto CC, Hui AC-F, Wong TY-H, Li PK-T. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. Pharmacotherapy. 2003;23:369–73.

36. Penicillin, ceftazidime, and the epilepsies. Lancet Lond Engl. 1992;340:400–1.

37. Sharma N, Gupta A, Batish S. Ceftriaxone-induced acute reversible encephalopathy in a patient with enteric fever. Indian J Pharmacol. 2012;44:124.

38. Dubin I, Schattner A. Iatrogenic coma: ceftriaxone-associated encephalopathy. Postgrad Med J. 2018;94:357–8.

39. Safadi S, Mao M, Dillon JJ. Ceftriaxone-Induced Acute Encephalopathy in a Peritoneal Dialysis Patient. Case Rep Nephrol. 2014;2014:1–4.

40. Kim KB, Kim SM, Park W, Kim JS, Kwon SK, Kim H-Y. Ceftiaxone-Induced Neurotoxicity: Case Report, Pharmacokinetic Considerations, and Literature Review. J Korean Med Sci. 2012;27:1120.

41. Chen Z, He Y, Wang ZJ. The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, inhibits the development of opioid-induced hyperalgesia in mice. Neurosci Lett. 2012;509:69–71.

42. Knackstedt LA, Melendez RI, Kalivas PW. Ceftriaxone Restores Glutamate Homeostasis and Prevents Relapse to Cocaine Seeking. Biol Psychiatry. 2010;67:81–4.

43. Sari Y, Smith KD, Ali PK, Rebec GV. Upregulation of Glt1 Attenuates Cue-Induced Reinstatement of Cocaine-Seeking Behavior in Rats. J Neurosci. 2009;29:9239–43.

44. Sari Y, Sakai M, Weedman JM, Rebec GV, Bell RL. Ceftriaxone, a Beta-Lactam Antibiotic, Reduces Ethanol Consumption in Alcohol-Preferring Rats. Alcohol Alcohol. 2011;46:239–46.

45. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. Ann Pharmacother. 2008;42:1843–50.

46. Céfépime: rappel des risques de réactions graves lors du non respect des posologies recommandées notamment en cas de d'insuffisance rénale - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Jul 1]. Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cefepime-rappel-des-risques-de-reactions-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-de-d-insuffisance-renale-Point-d-Information

47. Céfépime (Axepim® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Jul 1]. Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Cefepime-Axepim-R-et-ses-generiques-rappel-des-risques-d-effets-indesirables-neurologiques-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-d-insuffisance-renale-Lettre-aux-professionnels-de-sante

48. Doussau de Bazignan A, Thiessard F, Miremont-Salamé G, Conri C, Haramburu F. Effets indésirables psychiatriques des fluoroquinolones : cas notifiés à la pharmacovigilance française. Rev Médecine Interne. 2006;27:448–52.

49. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2017;23:454–9.

4 DISCUSSION

4.1 Ce que l'on confirme par rapport à la littérature

Cette étude est la première étude nationale de pharmacovigilance portant spécifiquement sur les effets indésirables des céphalosporines touchant le SNC. En effet, plus de 500 cas graves rapportés aux Centres régionaux de Pharmacovigilance depuis une trentaine d'années ont été analysés, représentant 755 effets indésirables relatifs au SNC apparus en moyenne après 7.7 jours de traitement par une céphalosporine. Un nombre important de ces effets indésirables est à l'origine de graves complications telles que des mises en jeu du pronostic vital, des hospitalisations ou prolongations d'hospitalisations jusqu'à la survenue de décès. Notre travail confirme que les sujets d'âge supérieur à 65 ans sont davantage à risque de présenter de tels effets indésirables (4,5) ainsi que les sujets présentant une altération de la fonction rénale (4,13,39). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des encéphalopathies (état confusionnel, hallucination, coma) et/ou des tableaux épileptiques (convulsion, myoclonie, état de mal non-convulsivant). Le céfépime avec 169 cas est la céphalosporine la plus impliquée, ce qui confirme les données de la littérature avec environ 150 cas publiés (11,12,21,22,24,27–29,31,58). Ces résultats rejoignent les alertes émises par les autorités sanitaires comme par exemple celle de la FDA en 2012 rappelant aux cliniciens d'adapter la dose journalière de céfépime à la fonction rénale des patients. Cette alerte avait été rédigée suite à une étude réalisée de 1996 à 2012 ayant recueilli 59 cas d'états de mal non- convulsivants chez des sujets âgés, souffrant d'altérations de la fonction rénale (8). En France, deux alertes avaient également été émises en 2014 (9) puis en 2018 (10).

4.2 Ce que l'on apporte comme éléments nouveaux par rapport à la littérature

Notre étude apporte des éléments nouveaux. En effet, des effets indésirables psychiatriques ont également été rapportés. Ces effets sont peu représentés au sein de la littérature et souvent inclus dans les tableaux neurologiques. De plus, malgré le peu de données retrouvées dans la littérature, nos résultats montrent qu'un grand nombre de céphalosporines en dehors du céfépime peuvent induire une neuro-toxicité : la ceftriaxone (152 cas) ainsi que le ceftazidime (100 cas) représentent une part importante de notre travail. Le ceftazidime est connu pour provoquer ce type d'effet indésirable avec une trentaine de cas publiés dans la littérature (6,13,15,16,40) alors que la ceftriaxone est peu reconnue avec seulement une dizaine de cas

rapportés publiés (17,18,33–35). Un point important est que la ceftriaxone est impliquée dans 12 décès au sein de notre étude. Ces résultats sont d'autant plus inquiétants que la ceftriaxone est un médicament utilisé à la fois en ambulatoire et à l'hôpital. Une attention particulière est d'autant plus primordiale lors d'un traitement à domicile. Nos résultats montrent également que des céphalosporines administrées par voie orale, comme par exemple le céfuroxime, peuvent induire une neuro-toxicité. Cette information rejoint la précédente puisque ces antibiotiques sont le plus souvent prescrits en ambulatoire.

4.3 Plausibilité biologique de nos résultats

A travers des études réalisées chez l'animal, la ceftriaxone semble impliquée dans plusieurs mécanismes du SNC. En effet, cette céphalosporine jouerait un rôle dans la régulation du transporteur glutamatergique GLT-1. En augmentant son expression, la ceftriaxone inhiberait le développement de l'hyperalgésie induite par les opioïdes chez les souris (59). De plus, via le même mécanisme, la ceftriaxone atténuerait le comportement de recherche de substances par exemple lors d'addictions à l'alcool ou à la cocaïne chez le rat (60–62). Bien que la physiopathologie de la neuro-toxicité des β-lactamines ne soit pas encore totalement élucidée, les hypothèses incluent plusieurs mécanismes dont une diminution du relargage de GABA, un relargage de cytokines et d'endotoxines, une augmentation de l'excitation glutamatergique et des récepteurs NMDA (6,48,49). Cela démontre encore une fois l'importance d'une vigilance accrue envers cette molécule. De plus, la ceftriaxone est la seule céphalosporine dont la posologie ne nécessite pas d'adaptation à la fonction rénale. En effet, son élimination n'est pas exclusivement rénale comme les autres céphalosporines, mais aussi biliaire.

4.4 Aides au diagnostic de neuro-toxicité

Concernant les doses de céphalosporines administrées, notre analyse révèle que peu de patients ont reçu des doses supérieures aux doses maximales recommandées par le RCP. Ceci suggère que les effets indésirables relatifs au SNC peuvent survenir quelle que soit la dose administrée. A contrario, une dose administrée élevée constitue un facteur de risque chez les patients insuffisants rénaux. Au sein de notre étude, 57.7% des patients avaient reçu des doses inadaptées à leur fonction rénale. Néanmoins, de tels évènements indésirables peuvent survenir chez des patients dont la fonction rénale est normale. Les sujets âgés sont davantage vulnérables face à la neuro-toxicité des antibiotiques, de même que les patients hospitalisés en réanimation

dont la poly médication et les multiples antécédents médicaux en font des sujets particulièrement à risque (63). Des antécédents de maladies du SNC paraissent également être un facteur de risque individuel non négligeable (7). En effet au sein de notre étude, 25% des patients présentaient un antécédent de maladie du SNC et plus de la moitié de notre population avait un âge supérieur à 65 ans. Le risque d'apparition de troubles du SNC lors d'antécédents neurologiques est une information qui n'apparaît qu'au sein des RCP des céphalosporines de 5ème génération.

D'après plusieurs études, les antibiotiques (4,5) tels que les β-lactamines (6) ou encore les fluoroquinolones (64) sont connues pour provoquer le même type de troubles du SNC. De même, les benzodiazépines, les antipsychotiques, les antidépresseurs, les antiépileptiques, les antalgiques opioïdes sont connus pour induire également une neuro-toxicité (51). Ces molécules étaient prescrites chez 79,1% des patients inclus dans notre étude.

Tous ces éléments peuvent rendre difficile le diagnostic de neuro-toxicité d'un traitement par céphalosporine. Néanmoins, grâce à l'analyse de la chronologie, l'antibiothérapie par céphalosporine présente un niveau de causalité élevé. En effet, tous les cas d'effets indésirables rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont analysés sur les plans pharmacologique, clinique et biologique. Cette expertise contribue à aider les cliniciens à établir leur diagnostic et à éventuellement les orienter vers des examens diagnostiques complémentaires. Tous ces éléments soulignent l'importance pour les cliniciens de penser à suspecter l'antibiotique lorsqu'un patient présente des troubles relatifs au SNC.

Les examens complémentaires comme l'EEG peuvent aussi guider le clinicien à établir un diagnostic plus rapide. En effet, de précédentes études ont montré des signes spécifiques visibles à l'EEG tels que des ondes lentes bi ou triphasiques, une activité thêta, delta ou encore des décharges épileptiformes (21–24). Parallèlement à la réalisation de l'EEG, le monitorage thérapeutique via le dosage plasmatique des antibiotiques est un bon reflet de l'exposition des patients aux médicaments et semble être une aide supplémentaire précieuse pour le clinicien. En effet, un lien entre la concentration plasmatique en céphalosporine et l'apparition de troubles relatifs au SNC semble exister. Malgré tout, cet examen n'est pas réalisé de manière systématique. Malheureusement, très peu de données concernant les dosages plasmatiques résiduels des antibiotiques et la relation avec l'apparition d'une neuro-toxicité sont disponibles dans la littérature. Une étude de cohorte rétrospective réalisée par Huwyler et al. a montré que la neuro-toxicité du céfépime apparaissait pour des concentrations en céfépime supérieures à 22 mg/ml, valeur qui est bien inférieure aux référentiels (43). Pour près de 70% des patients

ayant présenté une neuro-toxicité, les concentrations plasmatiques en céphalosporine étaient supérieures aux valeurs de référence.

4.5 Ouvertures

Des études prospectives sont nécessaires afin d'identifier et de quantifier plus finement les facteurs favorisant l'apparition des effets indésirables relatifs au SNC lors d'un traitement par céphalosporines (fonction rénale, les dosages plasmatiques résiduels en antibiotique et la réalisation des EEG). Une mise à jour des référentiels concernant les concentrations plasmatiques est essentielle aux vues de nos résultats et des études menées.

Enfin, bien que le céfépime soit la céphalosporine la plus impliquée et la plus médiatisée par les autorités sanitaires, il est incontournable de souligner que toutes les céphalosporines peuvent induire une neuro-toxicité. La mise en cause de l'antibiothérapie est encore trop peu évoquée devant des tableaux neurologiques et psychiatriques, méritant une attention particulière de la part des cliniciens et des autorités sanitaires.

5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude montre que toutes les céphalosporines peuvent provoquer des effets indésirables en relation avec le SNC, tant au plan neurologique que psychiatrique et que ces effets peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou mener au décès. Certaines molécules comme le céfépime sont plus impliquées que d'autres. Cependant, la ceftriaxone mériterait une attention accrue aux vues des résultats que nous avons présentés dans notre travail et de sa large utilisation. Les examens complémentaires tels que les EEG et les dosages plasmatiques résiduels sont essentiels à l'aide au diagnostic. A contrario, il est important de souligner que dans certains cas, les examens peuvent s'avérer normaux bien qu'une neuro-toxicité soit en cause. Bien que des facteurs de risque influençant la survenue de ces effets aient été décrits dans la littérature, notre travail montre que la neuro-toxicité de ces antibiotiques peut survenir chez des patients sans aucun facteur de risque. Notre travail montre que le système de pharmacovigilance permet de faire émerger des informations de terrain relatives aux effets indésirables des médicaments jusqu'aux autorités sanitaires. La participation active à ce système contribue à mieux connaître les modalités d'apparition et de surveillance des effets indésirables. Nos travaux s'inscrivent dans une dynamique de santé publique et dans une démarche de sensibilisation des professionnels de santé à ces effets indésirables sous-suspectés et sous-estimés.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. Rapport ANSM décembre 2017.

2. Jick H. The Discovery of Drug-Induced Illness. N Engl J Med. 3 mars 1977;296(9):481‑5.

3. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Gonzalez Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. Neurology. 8 mars 2016;86(10):963‑71.

4. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. Br J Clin Pharmacol. sept 2011;72(3):381‑93.

5. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review. Clin Ther. nov 2014;36(11):1489-1511.e4.

6. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β-Lactam Antibiotics: A Literature Review. Drug Saf. déc 2017;40(12):1171‑98.

7. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. Crit Care [Internet]. déc 2017 [cité 15 janv 2018];21(1). Disponible sur: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1856-1

8. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm309661.htm

9. Céfépime: rappel des risques de réactions graves lors du non respect des posologies recommandées notamment en cas de d'insuffisance rénale - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cefepime-rappel-des-risques-de-reactions-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-de-d-insuffisance-renale-Point-d-Information

10. Céfépime (Axepim® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Cefepime-Axepim-R-et-ses-generiques-rappel-des-risques-d-effets-indesirables-neurologiques-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-d-insuffisance-renale-Lettre-aux-professionnels-de-sante

11. Meillier A, Rahimian D. Cefepime-induced encephalopathy with normal renal function. Oxf Med Case Rep. janv 2016;2016(6):118‑20.

12. Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. Epilepsy Behav. févr 2006;8(1):312‑4.

13. Martínez-Rodríguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. Am J Med. août 2001;111(2):115‑9.

14. Bora I, Demir AB, Uzun P. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. Epilepsy Behav Case Rep. 2016;6:23‑7.

15. Jackson GD, Berkovic SF. Ceftazidime encephalopathy: absence status and toxic hallucinations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 1992;55(4):333‑4.

16. Penicillin, ceftazidime, and the epilepsies. Lancet Lond Engl. 15 août 1992 ;340(8816):400‑1.

17. Dubin I, Schattner A. Iatrogenic coma: ceftriaxone-associated encephalopathy. Postgrad Med J. juin 2018;94(1112):357‑8.

18. Roncon-Albuquerque R, Pires I, Martins R, Real R, Sousa G, von Hafe P. Ceftriaxone-induced acute reversible encephalopathy in a patient treated for a urinary tract infection. Neth J Med. févr 2009;67(2):72‑5.

19. Choi J-Y, Seok HY, Lee S-H, Kim B-J, Park K-W, Jung K-Y. Epidural adhesiolysis complicated by cefazolin-induced status epilepticus: two cases. Clin Neurol Neurosurg. déc 2008;110(10):1041‑3.

20. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. Neuropharmacology. sept 2003;45(3):304‑14.

21. De Silva DA, Pan ABS, Lim S-H. Cefepime-induced encephalopathy with triphasic waves in three Asian patients. Ann Acad Med Singapore. juin 2007;36(6):450‑1.

22. Passarelli V, Conceição MPOM da, Trés ES, Alves Junior JF, Baldocchi MA. Stimulus-induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges (SIRPDs) associated with seizures in cefepime neurotoxicity. Arq Neuropsiquiatr. août 2014;72(8):643‑4.

23. Pro S, Randi F, Pulitano P, Vicenzini E, Mecarelli O. Reversible encephalopathy induced by cefoperazone: a case report monitored with EEG. Neurol Sci. juin 2011;32(3):465‑7.

24. Fernández-Torre JL, Martínez-Martínez M, González-Rato J, Maestro I, Alonso I, Rodrigo E, et al. Cephalosporin-induced nonconvulsive status epilepticus: clinical and electroencephalographic features. Epilepsia. sept 2005;46(9):1550‑2.

25. Gaudy C, Buxeraud J. Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Elsevier. (Pharma).

26. Comte D, Petitpierre S, Spertini F, Bart P-A. [Allergy to beta-lactam antibiotics]. Rev Med Suisse. 18 avr 2012;8(337):836, 838‑42.

27. Landgrave LC, Lock JL, Whitmore JM, Belcher CE. Pediatric Cefepime Neurotoxicity. Pediatr Neurol. déc 2012;47(6):458‑60.

28. Chang Y-M. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus as a cause of confusion in an elderly patient. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. mars 2015;114(3):290‑1.

29. Lin C-J, Chen S-P, Wang S-J, Fuh J-L. Cefepime-related encephalopathy in peritoneal dialysis patients. J Chin Med Assoc. févr 2011;74(2):87‑90.

30. Dakdouki GK, Al-Awar GN. Cefepime-induced encephalopathy. Int J Infect Dis. janv 2004;8(1):59‑61.

31. Alpay H, Altun O, Biyikli NK. Cefepime-induced non-convulsive status epilepticus in a peritoneal dialysis patient. Pediatr Nephrol. 1 avr 2004;19(4):445‑7.

32. Chedrawi AK, Gharaybeh SI, Al-Ghwery SA, Al-Mohaimeed SA, Alshahwan SA. Cephalosporin-induced nonconvulsive status epilepticus in a uremic child. Pediatr Neurol. févr 2004;30(2):135‑9.

33. Sharma N, Gupta A, Batish S. Ceftriaxone-induced acute reversible encephalopathy in a patient with enteric fever. Indian J Pharmacol. 2012;44(1):124.

34. Safadi S, Mao M, Dillon JJ. Ceftriaxone-Induced Acute Encephalopathy in a Peritoneal Dialysis Patient. Case Rep Nephrol. 2014;2014:1‑4.

35. Kim KB, Kim SM, Park W, Kim JS, Kwon SK, Kim H-Y. Ceftiaxone-Induced Neurotoxicity: Case Report, Pharmacokinetic Considerations, and Literature Review. J Korean Med Sci. 2012;27(9):1120.

36. Anzellotti F, Ricciardi L, Monaco D, Ciccocioppo F, Borrelli I, Zhuzhuni H, et al. Cefixime-induced nonconvulsive status epilepticus. Neurol Sci. avr 2012;33(2):325‑9.

37. Taylor R, Arze R, Gokal R, Stoddart JC. Cephaloridine encephalopathy. Br Med J Clin Res Ed. 8 août 1981;283(6288):409‑10.

38. Gabriel R, Foord RD, Joekes AM. Reversible encephalopathy and acute renal failure after cephaloridine. Br Med J. 31 oct 1970;4(5730):283‑4.

39. Appa AA, Jain R, Rakita RM, Hakimian S, Pottinger PS. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. Open Forum Infect Dis [Internet]. 10 oct 2017 [cité 15 janv 2018];4(4). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639733/

40. Chow KM, Szeto CC, Hui AC-F, Wong TY-H, Li PK-T. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. Pharmacotherapy. mars 2003;23(3):369‑73.

41. Tanaka A, Takechi K, Watanabe S, Tanaka M, Suemaru K, Araki H. Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and meropenem. Int J Clin Pharm. oct 2013;35(5):683‑7.

42. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. Crit Care Lond Engl. 7 nov 2013;17(6):R264.

43. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. juill 2017;23(7):454‑9.

44. Williams PD, Bennett DB, Comereski CR. Animal model for evaluating the convulsive liability of beta-lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. mai 1988;32(5):758‑60.

45. De Sarro A, Zappalá M, Chimirri A, Grasso S, De Sarro GB. Quinolones potentiate cefazolin-induced seizures in DBA/2 mice. Antimicrob Agents Chemother. juill 1993;37(7):1497‑503.

46. Yamazaki S, Mochizuki Y, Terai T, Sugimoto M, Uchida I, Matsuoka N, et al. Intracerebroventricular injection of the antibiotic cefoselis produces convulsion in mice via inhibition of GABA receptors. Pharmacol Biochem Behav. déc 2002;74(1):53‑9.

47. Amakhin DV, Soboleva EB, Zaitsev AV. Cephalosporin antibiotics are weak blockers of GABAa receptor-mediated synaptic transmission in rat brain slices. Biochem Biophys Res Commun. mai 2018;499(4):868‑74.

48. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. oct 2005;24(10):649‑53.

49. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. Ann Pharmacother. déc 2008;42(12):1843‑50.

50. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Nair PP. Association of antibiotics with status epilepticus. Neurol Sci. mars 2013;34(3):327‑31.

51. Cock HR. Drug-induced status epilepticus. Epilepsy Behav EB. août 2015;49:76‑82.

52. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function. Antimicrob Agents Chemother. 1 oct 2010;54(10):4360‑7.

53. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective Determination of Serum Ceftazidime Concentrations in Intensive Care Units: Ther Drug Monit. août 2010;32(4):517‑9.

54. Le Turnier P, Navas D, Dalichampt M, Dailly E, Garot D, Guimard T, et al. Is there a concentration threshold for ceftriaxone toxicity? Preliminary results of "High-Dose Ceftriaxone in Central Nervous System Infections", a prospective multicenter cohort study. 27th. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2017.

55. Seguin P, Verdier MC, Chanavaz C, Engrand C, Laviolle B, Donnio P-Y, et al. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. J Antimicrob Chemother. 15 janv 2009;63(3):564‑7.

56. Zeller V, Durand F, Kitzis M-D, Lhotellier L, Ziza J-M, Mamoudy P, et al. Continuous Cefazolin Infusion To Treat Bone and Joint Infections: Clinical Efficacy, Feasibility, Safety, and Serum and Bone Concentrations. Antimicrob Agents Chemother. 1 mars 2009;53(3):883‑7.

57. Liu H-Y, Chou C-C, Yen D-J, Yu H-Y. Varied responses to benzodiazepine treatment in cephalosporin-related generalized periodic discharges. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape. 1 déc 2016;18(4):399‑407.

58. Plensa E, Gallardo E, Ribera J-M, Batlle M, Oriol A, Costa J. Nonconvulsive status epilepticus associated with cefepime in a patient undergoing autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. janv 2004;33(1):119‑20.

59. Chen Z, He Y, Wang ZJ. The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, inhibits the development of opioid-induced hyperalgesia in mice. Neurosci Lett. févr 2012;509(2):69‑71.

60. Knackstedt LA, Melendez RI, Kalivas PW. Ceftriaxone Restores Glutamate Homeostasis and Prevents Relapse to Cocaine Seeking. Biol Psychiatry. janv 2010;67(1):81‑4.

61. Sari Y, Smith KD, Ali PK, Rebec GV. Upregulation of Glt1 Attenuates Cue-Induced Reinstatement of Cocaine-Seeking Behavior in Rats. J Neurosci. 22 juill 2009;29(29):9239‑43.

62. Sari Y, Sakai M, Weedman JM, Rebec GV, Bell RL. Ceftriaxone, a Beta-Lactam Antibiotic, Reduces Ethanol Consumption in Alcohol-Preferring Rats. Alcohol Alcohol. 1 mai 2011;46(3):239‑46.

63. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. Crit Care Lond Engl. 7 nov 2013;17(6):R264.

64. Doussau de Bazignan A, Thiessard F, Miremont-Salamé G, Conri C, Haramburu F. Effets indésirables psychiatriques des fluoroquinolones : cas notifiés à la pharmacovigilance française. Rev Médecine Interne. juin 2006;27(6):448‑52.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

RESUME

Introduction - Les effets indésirables relatifs au système nerveux central (SNC) des antibiotiques sont sous-suspectés et peu caractérisés. La famille des β-lactamines peut induire ce type d'effets indésirables : encéphalopathies, tableaux convulsifs et psychiatriques. C'est pourquoi notre objectif a été de caractériser plus finement ces effets indésirables au sein de la classe des céphalosporines.

Méthode - Tous les cas graves rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance de 1987 à 2017 ont été analysés.

Résultats - Un total de 511 cas graves incluant 31 décès a été analysé. Les patients étaient majoritairement des hommes (52,5%), d'âge moyen 67,1 ans, dont la clairance à la créatinine moyenne était de 32,9 ml/min. Les molécules les plus impliquées étaient : céfépime (33,1%), ceftriaxone (29,7%), ceftazidime (19,6%), céfotaxime (9%) et céfazoline (2,9%), pour la plupart administrées par voie parentérale (87,3%). Des antécédents de maladies du SNC ont été rapportés pour 25% des patients. Concernant les effets indésirables, les patients ont majoritairement présenté : encéphalopathie (30,3%), état confusionnel (19,4%), convulsion (15,1%), myoclonie (9,4%), épilepsie (9,2%), coma (6,3%) et hallucination (4,3%). Le délai moyen d'apparition était de 7,7 jours et les effets indésirables ont duré en moyenne 6 jours. Les dosages plasmatiques en céphalosporine ont été rapportés pour 153 patients (29,9%) et 107 étaient au-dessus des valeurs de référence, dont 62 patients (57,9%) avaient également une altération de la fonction rénale. La réalisation d'électroencéphalogramme (EEG) a été rapportée pour 38,2% des patients (n=195), celui-ci était anormal dans 81% des cas (n=158).

Conclusion - Cette étude caractérise l'effet off-target des céphalosporines en relation avec le SNC. La ceftriaxone est impliquée dans un nombre important de cas rapportés, aux côtés du céfépime. Cette nouvelle information est capitale pour les professionnels de santé. En effet, aucune communication concernant la ceftriaxone et ce type d'effet indésirable n'a encore été émise par les autorités sanitaires. Les examens complémentaires tels que les EEG, les dosages plasmatiques et l'exploration de la fonction rénale sont des outils contributifs essentiels aux cliniciens pour porter un diagnostic rapide et ainsi éviter les complications.

Mots-clés - antibiotiques, céphalosporines, neuro-toxicité, système nerveux central, neurologique, psychiatrique, effets indésirables, pharmacovigilance.