



106 025938 5

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Médecine



ANNEE 1995

THESE N° 192/11

**NEUROTOXICITE  
DU CEFOTAXIME**  
**Données de la littérature  
et discussion à propos d'un cas**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 1995*

par  
**Evelyne MAGE**  
née le 25 Avril 1969 à Figeac (Lot)

**EXAMINATEURS de la THESE**

- |  |               |
|--|---------------|
| Monsieur le Professeur DUMAS .....     | PRESIDENT     |
| Monsieur le Professeur MERLE .....     | JUGE          |
| Monsieur le Professeur WEINBRECK ..... | JUGE          |
| Monsieur le Docteur CHEVALLIER .....   | JUGE          |
| Monsieur le Docteur LUBEAU .....       | MEMBRE INVITE |



UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1995

THESE N° 192

**NEUROTOXICITE DU CEFOTAXIME**

**Données de la littérature et discussion à propos d'un cas**

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 1995*

par

**Evelyne MAGE**

née le 25 avril 1969  
à FIGEAC (Lot)

**EXAMINATEURS de la THESE**



<b>Monsieur le Professeur DUMAS</b>	.....	PRESIDENT
<b>Monsieur le Professeur MERLE</b>	.....	JUGE
<b>Monsieur le Professeur WEINBRECK</b>	.....	JUGE
<b>Monsieur le Docteur CHEVALLIER</b>	.....	JUGE
<b>Monsieur le Docteur LUBEAU</b>	.....	MEMBRE INVITE

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE LIMOGES**

**DOYEN DE LA FACULTE**

**Monsieur le Professeur PIVA**

**ASSESSEURS**

**Monsieur le Professeur VANDROUX**

**Monsieur le Professeur DENIS**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>ADENIS Jean-Paul (C. S.)</b>	<b>OPHTALMOLOGIE</b>
<b>ALAIN Luc (C. S.)</b>	<b>CHIRURGIE INFANTILE</b>
<b>ALDIGIER Jean-Claude</b>	<b>NEPHROLOGIE</b>
<b>ARCHAMBAUD Françoise</b>	<b>MEDECINE INTERNE B</b>
<b>ARNAUD Jean-Paul (C. S.)</b>	<b>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE</b>
<b>BARTHE Dominique (C. S.)</b>	<b>HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE</b>
<b>BAUDET Jean (C. S.)</b>	<b>CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE</b>
<b>BENSAID Julien (C. S.)</b>	<b>CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE</b>
<b>BERNARD Philippe</b>	<b>DERMATOLOGIE</b>
<b>BESSEDE Jean-Pierre</b>	<b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE</b>
<b>BONNAUD François (C. S.)</b>	<b>PNEUMOLOGIE</b>
<b>BONNETBLANC Jean-Marie (C. S.)</b>	<b>DERMATOLOGIE</b>
<b>BORDESSOULE Dominique</b>	<b>HEMATOLOGIE et TRANSFUSION</b>
<b>BOULESTEIX Jean (C. S.)</b>	<b>PEDIATRIE</b>
<b>BOUQUIER Jean-José</b>	<b>PEDIATRIE</b>
<b>BOUTROS-TONI Fernand</b>	<b>BIOSTATIQUE et INFORMATIQUE MEDICALE</b>
<b>BRETON Jean-Christian (C. S.)</b>	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE</b>
<b>CAIX Michel</b>	<b>ANATOMIE</b>



CATANZANO Gilbert (C. S.)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C. S.)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C. S.)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C. S.)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C. S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C. S.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C. S.)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C. S.)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C. S.)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C. S.)	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C. S.)	PEDO-PSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C. S.)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE et RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C. S.)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C. S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C. S.)	ENDOCRINOLOGIE et MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C. S.)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C. S.)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE

MENIER Robert (C. S.)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C. S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C. S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE et TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C. S.)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C. S.)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C. S.)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C. S.)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C. S.)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Deni	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C. S.)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C. S.)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C. S.)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C. S.)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C. S.)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

**PROFESSEUR ASSOCIÉ À MI-TEMPS**

**MOULIN Jean-Louis** 3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET Maryse**

(\* C. S. = Chef de Service)

A mes grands-parents,  
mon père,  
ma soeur Sandrine,  
ma nièce Marine,

avec toute mon affection.

A Béatrice ,

pour ton amitié de toujours.

Au Docteur Elias KARAM,

pour ton aide et ton soutien.

Au Docteur Philippe NAUCHE,

en te remerciant pour la réalisation de la  
plus belle page de cette thèse. .

A Marie-Laure,

Pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Remerciements aux Laboratoires ROUSSEL et ROCHE.



A notre Président et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur DUMAS  
Professeur des Universités de Neurologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Vous nous avez initiés à la Neurologie, et nous avons pu apprécier, à maintes reprises, votre immense connaissance dans ce domaine, vos qualités humaines et votre capacité à reconnaître le travail fourni.

Trouvez dans ces lignes et dans ce modeste travail, l'expression de notre respectueuse gratitude.

A nos juges,

Monsieur le Professeur MERLE  
Professeur des Universités de Pharmacologie Clinique  
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez dispensé un enseignement en Pharmacologie qui nous a particulièrement intéressés.

Depuis plusieurs années, et au cours de ce travail, nous avons pu apprécier votre disponibilité et l'étendue de vos connaissances.

Trouvez ici le témoignage de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur WEINBRECK  
Professeur des Universités des Maladies Infectieuses  
Médecin des Hôpitaux

Nous avons pu apprécier, au cours de ces années, l'étendue de vos connaissances et vos qualités pédagogiques.  
Nous n'ignorons pas l'honneur que vous nous faites de faire partie de ce jury.

Monsieur le Docteur CHEVALLIER  
Chef de service de Réanimation  
Centre Hospitalier de BRIVE

Dans votre service, et au cours de ce travail, j'ai eu le privilège de bénéficier de vos compétences en Réanimation et Médecine d'Urgence.

Je suis très honorée que vous acceptiez aujourd'hui de juger ce travail.

Monsieur le Docteur LUBEAU  
Chef de service de Neurologie  
Centre Hospitalier de BRIVE

Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible. J'ai pu apprécier, semaine après semaine, vos connaissances en Neurologie, votre disponibilité et votre gentillesse toujours égale.

Trouvez dans ces lignes, le témoignage de ma reconnaissance.

# PLAN

## INTRODUCTION

### CHAPITRE I

#### **DONNEES DE LA LITTERATURE A PROPOS DES ENCEPHALOPATHIES LIEES AUX $\beta$ -LACTAMINES**

- 1. LA FAMILLE DES  $\beta$ -LACTAMINES : RAPPELS**
  - 1.1 Historique
  - 1.2 Structure chimique
  - 1.3 Classification des  $\beta$ -lactamines
  
- 2. DONNEES DE LA LITTERATURE**
  - 2.1 Pénicilline G
  - 2.2 Pénicillines semi-synthétiques
  - 2.3 Les céphalosporines
  
- 3. FACTEURS PREDISPOSANTS EVOQUES**
  - 3.1 Dose et voie d'administration
  - 3.2 Insuffisance rénale
  - 3.3 Age
  - 3.4 Altération de la barrière hémato-méningée
  - 3.5 Inhibition compétitive du transport actif permettant la sortie des  $\beta$ -lactamines du système nerveux central
  - 3.6 Association avec des produits néphrotoxiques ou des produits qui abaissent le seuil épileptogène
  - 3.7 Au total
  
- 4. CLINIQUE OBSERVEE EN GENERAL**
  - 4.1 Voie intra-cérébrale
  - 4.2 Voie systémique
  
- 5. DIAGNOSTIC**
  - 5.1 Clinique
  - 5.2 Electro-encéphalogramme
  - 5.3 Dosage dans le liquide céphalo-rachidien
  - 5.4 Dosage plasmatique
  - 5.5 Scanner cérébral : diagnostic différentiel

- 6. **PATHOGENIE**
  - 6.1 Blocage de l'activité GABA
  - 6.2 Structure chimique
  
- 7. **TRAITEMENT ET PHROPHYLAXIE**
  - 7.1 Prophylaxie
  - 7.2 Traitements utilisés

## **CHAPITRE II**

### **CEFOTAXIME ET ENCEPHALOPATHIE DONNEES DE LA LITTERATURE**

- 1. **HISTORIQUE ET STRUCTURE CHIMIQUE**
  
- 2. **ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE**
  
- 3. **PHARMACOCINETIQUE**
  - 3.1 Liaison aux protéines
  - 3.2 Pic plasmatique et taux résiduel
  - 3.3 Diffusion
  - 3.4 Elimination
  - 3.5 Insuffisance rénale
  - 3.6 Insuffisance hépatique
  
- 4. **EFFETS SECONDAIRES**
  - 4.1 Hématologiques
  - 4.2 Hépatiques
  - 4.3 Réactions locales - hypersensibilité
  - 4.4 Digestives
  - 4.5 Néphrotoxicité
  - 4.6 Neurotoxicité
  
- 5. **TROIS CAS D'ENCEPHALOPATHIE SOUS CEFOTAXIME**
  - 5.1 Premier cas (1987)
  - 5.2 Deuxième cas (1989)
  - 5.3 Troisième cas (1990)
  
- 6. **CONCLUSION**

## **CHAPITRE III**

### **DISCUSSION A PROPOS D'UN CAS**

#### **1. PRESENTATION DU CAS**

- 1.1 Antécédents
- 1.2 Histoire de la maladie
- 1.3 Hospitalisation en Réanimation
- 1.4 Evolution clinique, à court terme, dans le service de Neurologie
- 1.5 Ponctions lombaires et examens cliniques à distance
- 1.6 Examen clinique actuel par son médecin traitant
- 1.7 Au total

#### **2. DISCUSSION**

- 2.1 Topographie lésionnelle
- 2.2 Troubles neurologiques liés à la méningite elle-même
- 2.3 Arguments en faveur d'une encéphalopathie liée au céfotaxime
- 2.4 Conclusion

## **CONCLUSION**

## **ANNEXES**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **BIBLIOGRAPHIE CONCERNANT LES TABLEAUX III, IV et V**

## **TABLE DES MATIERES**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**



## INTRODUCTION

La vaste famille des  $\beta$ -lactamines constitue la classe d'antibiotiques la plus largement prescrite en médecine générale et hospitalière ; elle se subdivise en cinq groupes : pénicillines, céphalosporines, inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases, monobactames et carbapénèmes.

Depuis la publication du premier cas de neurotoxicité sous pénicilline G en 1945, il apparaît que toutes les  $\beta$ -lactamines peuvent être neurotoxiques, surtout s'il existe certains facteurs favorisants, notamment une insuffisance rénale.

La pathogénie de cette neurotoxicité semble reposer sur le blocage de l'activité GABA (acide gamma aminobutyrique), neurotransmetteur inhibiteur le plus important de tout le système nerveux central.

Le céfotaxime (Claforan<sup>®</sup>) mis sur le marché en 1980, et chef de file des céphalosporines de 3ème génération, semble, lui aussi, générer de tels effets indésirables. Trois cas d'encéphalopathie sont effectivement notés dans la littérature chez des patients insuffisants rénaux.

Nous rapportons l'observation d'un jeune homme de 24 ans, sans insuffisance rénale ni antécédents particuliers, hospitalisé pour une méningite bacté-

rienne décapitée à point de départ sinusien, qui a présenté des troubles neurologiques cinq jours après le début d'une triple antibiothérapie associant céfotaxime, fosfomycine et amikacine.

Après avoir évoqué la neurotoxicité des  $\beta$ -lactamines en général, nous exposerons en détail les trois observations relevées dans la littérature concluant à une encéphalopathie sous céfotaxime ; puis, une discussion basée sur les données de la littérature, recherchera si l'état encéphalopathique observé chez ce jeune patient peut être lié au céfotaxime.

oOo

# CHAPITRE I

## DONNEES DE LA LITTERATURE A PROPOS DES ENCEPHALOPATHIES LIEES AUX $\beta$ -LACTAMINES

### 1. LA FAMILLE DES $\beta$ -LACTAMINES

#### 1.1 Historique

##### 1.1.1 Les pénicillines

Dès 1929, des observations de colonies de *Staphylococcus aureus* détruites au voisinage d'une moisissure appelée *Penicillium notatum* ont été publiées (6). Les techniques de fermentation et de purification se développent alors rapidement et les patients peuvent bénéficier de petites doses de pénicilline à partir de 1941 (6).

On dénommera cette pénicilline naturelle pénicilline « G » (selon la terminologie américaine) ou benzylpénicilline. 1953 est l'année de découverte de la pénicilline « V », résistante à l'acidité gastrique, et mieux réabsorbée lors de l'administration per-os.

Après plusieurs recherches, on isole en 1957, l'acide 6 - aminopénicillanique (pénème) noyau des pénicillines (figure 1) auquel on ajoutera par la suite des chaînes latérales permettant de modifier les propriétés pharmacologiques et anti-bactériennes. C'est le point de départ des pénicillines semi-synthétiques.

### 1.1.2 Les céphalosporines

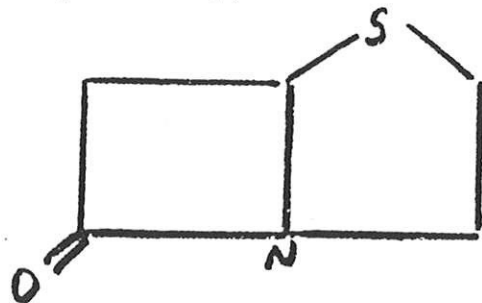
Les céphalosporines se sont développées parallèlement. En 1945 est découvert un champignon, le *Cephalosporium acremonium*, produisant des substances qui inhibent la croissance des germes Gram positif et Gram négatif. Le noyau commun, l'acide 7-aminocéphalosporanique (céphème) (figure 2) sera isolé à la fin de la décennie 1950 (6).

Dès lors, de multiples dérivés seront obtenus par des changements des chaînes latérales en position 3 et 7 (figure 2).

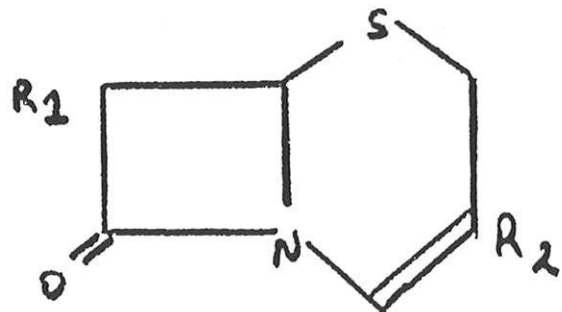
### 1.2 Structure chimique

Tous les dérivés possèdent une structure commune simple : un anneau  $\beta$ -lactame (figure 3) auquel peut s'accrocher d'un côté, un second cycle, et se greffer de l'autre, divers radicaux aromatiques, supports de certaines spécificités (6).

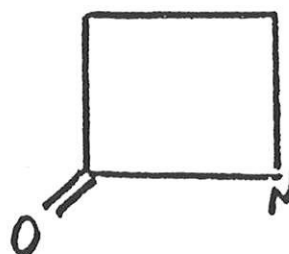
**Figure 1 : PENAME**  
(acide 6-aminopénicillanique et dérivés)



**Figure 2 : CEPHEME**  
(acide 7-aminocéphalosporanique)  
R1 : position 7  
R2 : position 3



**Figure 3 :  $\beta$ -LACTAME**  
Noyau commun à l'ensemble  
des  $\beta$ -lactamines



### 1.3 Classification des $\beta$ -lactamines

Les  $\beta$ -lactamines sont subdivisées en cinq groupes : pénicillines, céphalosporines, Inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases, monobactames et carbapénèmes selon le tableau I.

Le tableau II expose les différentes classes de céphalosporines : céphalosporines de 1ère, 2ème et 3ème générations.

## 2. DONNEES DE LA LITTERATURE

### 2.1 Pénicilline G

#### 2.1.1 Voie intra-ventriculaire et intra-thécale

La première observation d'encéphalopathie liée à la pénicilline G date de 1945 (33, 63) ; JOHNSON et WALKER (33) décrivent en effet la survenue d'un syndrome épileptique et de myoclonies, après administration intra-ventriculaire de pénicilline G, chez un patient souffrant de ventriculite suppurée.

JOHNSON et WALKER (33) reproduiront les mêmes manifestations cliniques sur différentes espèces animales, après injection intra-ventriculaire de pénicilline G, et concluront à une neurotoxicité certaine liée à cet antibiotique.

Après les observations et les travaux de JOHNSON et WALKER, différents auteurs souligneront la survenue de convulsions généralisées après administration intra-thécale.

### 2.1.2 Voie systémique

Les premiers travaux évoquant des signes cliniques d'encéphalopathie après administration systémique de pénicilline G apparaissent dans les années 60, surtout après la publication de WEINSTEIN et al (64) en 1964 ; ce dernier relate plusieurs cas d'épilepsie après administration intraveineuse de doses massives de pénicilline G.

BORMAN et al, 1968 (9) constatent, par la suite, la survenue de convulsions généralisées et de myoclonies au décours d'interventions chirurgicales à coeur ouvert, où la pénicilline G était donnée par voie systémique afin de prévenir le risque d'endocardite (tableau III).

Une étude prospective sur 143 patients recevant de fortes doses de pénicilline G intraveineuse, lors d'intervention à coeur ouvert, en Australie (Hôpital Royal de Melbourne), de 1960 à 1965, conclut que la pénicilline G est responsable d'encéphalopathies parfois mortelles (56).

Au total, depuis les travaux de WEINSTEIN et al, (64) en 1964, de nombreuses publications affirment que la pénicilline G peut être neurotoxique par voie systémique, surtout en cas d'administration de doses élevées (9) ou en cas d'insuffisance rénale (60) (tableau III).

### 2.2 Pénicillines semi-synthétiques

Au cours des années 70, on note les premiers cas d'encéphalopathies après administration intraveineuse de pénicillines semi-synthétiques.

Dans le tableau IV, sont donnés quelques exemples tirés de la littérature évoquant des cas d'encéphalopathies liées à ces pénicillines.

Les réactions neurotoxiques ont aussi été rapportées chez l'animal. Il ressort dans une étude comparative, chez l'animal, à propos de la potentialité épiléptogène de différentes pénicillines injectées par voie intra-cérébrale, que l'oxacilline (pénicilline A), la cloxacilline (pénicilline M) et la dicloxacilline sont aussi épiléptogènes que la pénicilline G (56).

## **2.3 Les céphalosporines**

### **2.3.1 Les céphalosporines de 1ère et 2ème générations**

Plusieurs cas de neurotoxicité sont rapportés dans la littérature, autant chez l'homme que chez l'animal. Les signes cliniques observés par différents auteurs dans les années 70 et 80 sont repris dans le tableau V : on constate que l'utilisation de céphalosporine de 1ère génération, seule ou associée à une autre pénicilline, peut générer des troubles aussi variés que des convulsions, des myoclonies, des tremblements, des hallucinations, des états confusionnels, des psychoses ou des dysarthries (56, 67, 69).

Des doses élevées de céfazoline données par voie systémique chez différentes espèces animales ont provoqué des crises d'épilepsie similaires à celles produites par la pénicilline G (56). Certains auteurs ont d'ailleurs conclu, après expérimentation animale, que le céfazoline était la molécule la plus épiléptogène de toutes les  $\beta$ -lactamines (16, 56). Les céphalosporines de 2ème génération ne sont pas en marge des publications. Elles sont elles aussi neurotoxiques (56).

### 2.3.2 Céphalosporines de 3ème génération

Parmi les céphalosporines de 3ème génération qui ont pour chef de file le céfotaxime, on retiendra plusieurs cas d'encéphalopathies dans la littérature (tableau V).

On note par exemple :

- L'apparition d'hallucinations auditives et visuelles, 24 heures après l'administration de 2 g/j de ceftazidime, chez une patiente âgée, hypoxique, qui avait déjà reçu une ampicilline (2).
- Concernant le ceftazidime, GEYER et al, 1988 (27) rapportent la survenue d'un épisode confusionnel suivi d'excitabilité neuro-musculaire chez un patient insuffisant rénal et âgé.
- BERTONI et CHO, 1983 (7) nous font part de deux cas d'épilepsie sous moxalactam, chez des patients insuffisants rénaux.

On relève aussi, trois cas d'encéphalopathie sous céfotaxime (48, 62, 66). Ces trois cas seront exposés en détail dans le chapitre II.

### 2.3.3 Au total

Les céphalosporines sont toutes potentiellement neurotoxiques. Deux points cependant sont à souligner

- Un effet épileptogène plus marqué avec les céphalosporines de 1ère génération, et surtout avec le céfazoline décrit par plusieurs auteurs comme la molécule la plus neurotoxique au sein des  $\beta$ -lactamines.



- La variété des signes cliniques observés (tableau IV) : épisodes confusionnels, psychoses, hallucinations, myoclonies, tremblements, dysarthrie, épilepsie, conduisant parfois au décès.

### 3. FACTEURS PREDISPOSANTS EVOQUES

#### 3.1 Dose et voie d'administration

De nombreux travaux ont permis d'identifier différents facteurs prédisposants à la neurotoxicité des  $\beta$ -lactamines (Tableaux III, IV et V).

- Dose :

Il ressort de ces études que lorsque les  $\beta$ -lactamines sont administrées à forte dose par voie veineuse, les manifestations neurotoxiques sont plus fréquentes (9, 41, 44, 56). Une concentration sérique élevée engendre en effet une élévation de la partie libre de l'antibiotique dans le plasma, et donc un passage plus important à travers la barrière hémato-méningée ; le tout exposant le système nerveux central à un afflux de  $\beta$ -lactamines.

Il semblerait que plusieurs mécanismes interviennent.

- Nous savons que les  $\beta$ -lactamines ne passent pas bien la barrière hémato-méningée. Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux possèdent, effectivement, une structure propre, de type continu, sans fenestration. Seules les molécules lipophiles, peu ionisées, et non liées aux protéines, peuvent traverser cette membrane, si les méninges ne sont pas inflammées (41, 56).

- Environ 65 % des  $\beta$ -lactamines sont liées aux protéines plasmatiques. MUNAR QUES (41) constate que certaines molécules, parmi les  $\beta$ -lactamines, possèdent un caractère liposoluble marqué (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, benzylpénicilline). De ce fait, l'élévation plasmatique de la partie libre de certaines  $\beta$ -lactamines, lors d'utilisation de forte dose intraveineuse, accentue le passage vers le système nerveux central.

- Voie d'administration :

La voie d'administration joue un rôle prédisposant (16, 46, 51). Plusieurs études affirment que la voie intra-ventriculaire, intra-corticale ou intra-cisternale expose à un pourcentage de neurotoxicité élevé. En ce qui concerne la voie intra-thécale, les manifestations neurotoxiques sont plus fréquentes que par voie systémique, mais il faut des doses plus élevées que celles utilisées par voie intra-cérébrale (41).

- Rythme d'administration :

L'administration systémique discontinue apparaît moins génératrice de neurotoxicité que la voie continue à la seringue électrique, ou que l'utilisation de bolus suivis de perfusion continue (41).

- Taux plasmatique :

SCHLIAMSER et al , 1991 (56) relatent différentes expériences qui prouvent que le taux plasmatique de  $\beta$ -lactamines n'est jamais corrélé à la concentration dans le liquide céphalo-rachidien, ni même à la concentration péri et intra-cérébrale. Chez l'homme ou chez l'animal présentant des signes d'encéphalopathie sous  $\beta$ -lactamine, les concentrations intra-thécales sont souvent normales alors que les concentrations intra-ventriculaires et intra-cisternales sont très élevées.

On retiendra que l'accumulation de  $\beta$ -lactamines dans le système nerveux central est la condition obligée à l'apparition de signes d'encéphalopathie. Deux facteurs favorisants sont désormais retenus : dose élevée et voie d'administration utilisée .

### 3.2 Insuffisance rénale

Comme cela figure dans les tableaux III, IV et V, ainsi que dans les paragraphes précédents, la majorité des encéphalopathies apparaissent chez des sujets insuffisants rénaux. Plusieurs explications sont à développer :

- Il est connu qu'en général les pénicillines sont éliminées entre 60 et 90 % par voie rénale ; d'autre part, 65 % environ sont liées aux protéines plasmatiques.

- Lors d'une insuffisance rénale, la baisse protidique plasmatique permet une élévation sérique de la partie libre (non liée aux protéines) active des  $\beta$ -lactamines. Ceci favorise le passage à travers la barrière hémato-méningée d'autant plus que l'élimination rénale de l'antibiotique est défectueuse (27, 41, 56). En effet, en cas d'insuffisance rénale anurique, on sait que la demi-vie des pénicillines est d'environ 10 heures, alors qu'elle est égale à 30 minutes normalement. .

- Ainsi, l'élévation plasmatique de la partie libre des  $\beta$ -lactamines associée à un défaut d'élimination rénale sont deux facteurs favorisant une plus forte concentration de  $\beta$ -lactamines dans le système nerveux central (41, 56).

- Un autre facteur intervient, lié à l'urémie elle même :  
Plusieurs auteurs (56, 57) ont remarqué une altération de la perméabilité de la barrière hémato-méningée en cas d'urémie ; cette anomalie (réversible si l'insuffisance rénale régresse) favoriserait l'accumulation cérébrale des  $\beta$ -lactamines, d'autant plus que leur élimination par les plexus choroïdes semble diminuée lors d'une insuffisance rénale (57, 60).

### 3.3 Age

Comme le confirment les différents cas tirés de la littérature, rapportés dans les tableaux III, IV et V, les personnes âgées semblent plus vulnérables.

Effectivement, même si les taux d'urée et de créatinine plasmatiques se situent dans les valeurs normales du laboratoire, la fonction rénale décroît avec l'âge et la clairance de la créatinine s'abaisse. Etant donné que l'élimination des  $\beta$ -lactamines se fait essentiellement par voie rénale, la demi-vie d'élimination de ces antibiotiques est obligatoirement élevée chez la personne âgée.

### 3.4 Altération de la barrière hémato-méningée

#### 3.4.1 Circulation extra-corporelle

Plusieurs auteurs tels que BORMAN et al (9), SCHLIAMSER et al (56), SEAMANS et al (57) ou WYANT et al (68) ont montré que la circulation extra-corporelle, lors d'une intervention chirurgicale, est un facteur prédisposant aux encéphalopathies sous  $\beta$ -Lactamines.

En effet, lors de circulation extra-corporelle, on a pu mettre en évidence une défaillance temporaire de la barrière hémato-méningée ; elle proviendrait de micro-embolisations de particules agrégées (globules rouges - air) qui viendraient altérer les capillaires cérébraux et la perméabilité de la barrière hémato-méningée. Ainsi, les pénicillines données en pré, per ou post-opératoire traversent plus facilement la barrière.

Le tableau III montre plusieurs cas de neurotoxicité décrits dans ces conditions par BORMAN et al (9).

### 3.4.2 Lésions cérébrales pré-existantes

Des lésions cérébrales pré-existantes favorisent le passage à travers la barrière hémato-méningée et l'apparition d'encéphalopathie.

Les patients aux antécédents, infectieux (méningite, abcès cérébraux...), traumatique, vasculaire (accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique), tumoral, ou épileptique, sont plus exposés à la neurotoxicité des  $\beta$ -lactamines (41, 56, 60).

TRUNET et al, 1982 (60) ont montré que la concentration des  $\beta$ -lactamines dans le liquide céphalo-rachidien représente 0,5 à 2 % des concentrations sériques en l'absence d'affection méningée, et 6 % en cas de méningite, ce qui suppose une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée, d'autant plus que l'élimination de la pénicilline intra-thécale est diminuée lors de méningite.

MUNAR QUES (41) ajoute que la fièvre, elle-même, permet un meilleur passage vers le système nerveux central du fait de la vasodilatation.

SCHLIAMSER et al, 1991 (56), privilégient d'autres situations capables d'accroître la perméabilité de la barrière hémato-méningée : oedème cérébral, hypoxie, hypercapnie, intoxication aux métaux lourds, radiothérapie, agents hyperosmotiques, encéphalopathie hypertensive.

### 3.5 Inhibition compétitive du transport actif permettant la sortie des $\beta$ -lactamines du système nerveux central

Pour pénétrer dans le système nerveux central, les  $\beta$ -lactamines empruntent un passage passif à travers la barrière hémato-méningée. Certaines situations peuvent accroître ce passage.

La sortie du liquide céphalo-rachidien vers le courant circulatoire se fait, elle, sous forme de transport actif au niveau des plexus choroïdes (41, 56). Il s'agit donc, comme tout transport actif, d'un transport saturable avec notion de transport maximum et d'inhibition compétitive possible.

Dans les conditions normales, les  $\beta$ -lactamines sont toutes réabsorbées, en 30 à 60 minutes environ, au niveau des plexus choroïdes. Par contre, s'il existe des concentrations massives de pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien, les transports actifs sont saturés et la résorption par les plexus choroïdes se ralentit.

En dehors de l'accumulation des  $\beta$ -lactamines dans le liquide céphalo-rachidien en raison de la notion de transport maximum, plusieurs auteurs ont prouvé l'existence de compétitions au niveau des ces transporteurs (41, 56) :

- pénicillines et céphalosporines utilisent le même transporteur, d'où une neurotoxicité accrue lors d'une association (transport saturable)
- plusieurs facteurs sont capables d'inhiber ces transporteurs de façon compétitive ; ainsi, SCHLIAMSER et al, 1991 (56), évoquent le rôle des toxines bactériennes, des cellules de l'inflammation, de l'acidose du liquide céphalo-rachidien, de certains produits anesthésiques tel que le thiopental (barbiturique qui a fait l'objet de nombreuses études sur l'animal) et du probénécide (uricosurique).

En revenant sur la neurotoxicité observée lors des circulations extracorporelles, on peut comprendre que la défaillance transitoire de la barrière hémato-méningée n'est pas seule en cause, puisqu'il existe une inhibition compétitive des produits anesthésiques au niveau des transports actifs des  $\beta$ -lactamines.

### **3.6 Association avec des produits néphrotoxiques ou des produits qui abaissent le seuil épiléptogène (tableau VI)**

Les produits qui sont responsables d'une insuffisance rénale vont, évidemment, favoriser l'apparition d'une neurotoxicité sous  $\beta$ -lactamines (paragraphe II, 3.2)

L'administration conjointe de produits épiléptogènes entre aussi en compte dans ce cadre-là. Le tableau VI expose, selon SCHLIAMSER et al, 1991 (56), la liste des produits en cause.

### **3.7 En conclusion**

Les  $\beta$ -lactamines sont toutes neurotoxiques. Cependant, plusieurs facteurs prédisposants sont identifiés : doses élevées, voie d'administration, insuffisance rénale, sujet âgé, altération de la barrière hémato-méningée, inhibition compétitive des transporteurs au niveau des plexus choroïdiens, association des  $\beta$ -lactamines entre elles ou avec des produits abaissant le seuil épiléptogène sont autant de facteurs induisant une accumulation des  $\beta$ -lactamines au sein du système nerveux central, condition obligée pour l'apparition de signes d'encéphalopathie.

## **4. CLINIQUE OBSERVEE EN GENERAL**

### **4.1 Voie intra-cérébrale**

Lorsque les  $\beta$ -lactamines sont administrées par voie directe, les signes cliniques observés sont d'autant plus précoces que l'antibiotique est donné à proximité de l'encéphale (33, 41, 56, 63).

On observe alors le plus souvent des convulsions Bravais-Jacksoniennes du côté opposé à l'injection, des myoclonies du corps, de la tête et des membres supérieurs, des convulsions tonico-cloniques allant parfois jusqu'à l'état de mal épileptique.

## **4.2 Voie systémique**

Les signes cliniques apparaissent en général entre 12 à 48 heures suivant la première injection de  $\beta$ -lactamines ; ils sont d'autant plus précoces que l'antibiotique est donné par voie veineuse continue. L'intervalle apparaît plus court lors de circulation extra-corporelle (9, 56, 57).

En général, il existe une certaine chronologie dans l'apparition des signes cliniques : troubles de la conscience pouvant aller jusqu'à la torpeur, puis hallucinations, puis crises convulsives ou myoclonies, suivies parfois de décès (2, 7, 16, 22, 27, 41, 48, 56, 62, 66, 67, 69).

Si les  $\beta$ -lactamines sont arrêtées assez tôt, on remarque en général la régression des signes en 12 à 24 heures, avec disparition d'abord des contractions toniques puis cloniques, puis atténuation des myoclonies, tandis que les troubles de la conscience s'amenuisent (41, 56).

## **5. DIAGNOSTIC**

### **5.1 Clinique**

Chez un patient traité par  $\beta$ -lactamines, l'apparition de signes neurologiques, tels qu'ils sont exposés précédemment, doit faire évoquer une neurotoxicité iatrogène, surtout si des facteurs prédisposants sont retrouvés.



Les manifestations cliniques peuvent être disparates et se résumer seulement à une dysarthrie ou une psychose (tableaux III, IV et V).

D'autre part, il faut éliminer les autres produits pouvant être en cause dans l'observation, et se référer aux données de la littérature.

## **5.2 Electroencéphalogramme**

Lors des convulsions ou des myoclonies, plusieurs altérations diffuses, non spécifiques, ont été constatées sur l'électroencéphalogramme. On retrouve, en général, des pointes ou pointes-ondes diffuses, sans foyer individualisable. Entre les crises, l'électroencéphalogramme est normal. S'il existe un état encéphalopathique, on peut observer un ralentissement global de l'électrogénèse.

## **5.3 Dosage dans le liquide céphalo-rachidien**

Les  $\beta$ -lactamines sont dosées dans le liquide céphalo-rachidien ; cependant, cette valeur n'est pas corrélée à la concentration endo-encéphalique réelle. Ainsi, chez un patient présentant une neurotoxicité sous  $\beta$ -lactamines, ce taux peut être élevé, ou normal, ou bas (41, 56).

## **5.4 Dosage plasmatique**

Le dosage plasmatique permet de savoir s'il existe une accumulation systémique de  $\beta$ -lactamines.

On s'accorde à dire que des valeurs supérieures à 300 U/ml pour la pénicilline G sont élevées. Après 1 g IV de céfotaxime, le pic sérique est de 100 µg/ml.

Il n'existe pas de corrélation entre taux plasmatique et neurotoxicité puisque de nombreux mécanismes interviennent, principalement au niveau de la barrière hémato-méningée et des plexus choroïdes, en concentrant l'antibiotique dans le système nerveux central.

### **5.5 Scanner cérébral : diagnostic différentiel**

Il permet d'éliminer une autre étiologie.

## **6. PATHOGENIE**

La pathogénie de la neurotoxicité liée aux β-lactamines n'est pas bien établie. Elle s'appuierait sur deux points : le blocage de l'activité GABA (acide gamma aminobutyrique) et la structure chimique des molécules.

### **6.1 Blocage de l'activité GABA**

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important de tout le système nerveux central. Environ un tiers des synapses sont gabaergiques.

Plusieurs auteurs (16, 56) démontrent que les pénicillines et les céphalosporines inhibent la transmission GABA par blocage des récepteurs GABA et des récepteurs benzodiazépines (les benzodiazépines renforcent l'action GABA dans le système nerveux central).

De ce fait, l'inhibition de l'influx GABA par les  $\beta$ -lactamines provoque une stimulation de l'ensemble du système nerveux central avec apparition de convulsions.

Les  $\beta$ -lactamines agiraient en bloquant une pompe potassium (qui normalement libère le GABA) ; processus qui semble calcium dépendant.

## 6.2 Structure chimique

Après expérimentation animale, CHIAKI KAMEI et al (16), SCHLIAMSER et al (56) concluent que l'existence d'un noyau hétérocyclique, en position 3 du céphème, entraîne un effet convulsivant plus important qu'en position 7 (figure 2).

En effet, on a remarqué que le céfazoline était la plus épileptogène des  $\beta$ -lactamines ; il comporte un noyau hétérocyclique en position 3 et 7. De même, ceftézole, ceftriaxone, céfopérazone, ceftazidime et céfamandole, qui ont une activité épileptogène importante, ont la même structure que le céfazoline.

Par contre, céfotaxime et ceftizoxime, très peu convulsivants (16, 56) ne comportent qu'un noyau hétérocyclique en position 7.

## 7. TRAITEMENT et PROPHYLAXIE

### 7.1 Prophylaxie

Les études précédentes permettent d'adopter une conduite prophylactique pour prévenir la survenue d'une neurotoxicité sous  $\beta$ -lactamines (41, 56).

Pour éviter une accumulation systémique des  $\beta$ -lactamines, il est préférable (41, 56) :

- d'utiliser la voie veineuse en discontinue,
- de connaître le pourcentage de fixation aux protéines, de façon à diminuer les doses d'antibiotique, s'il existe une hypoprotidémie,
- de vérifier les taux de créatinine et d'urée plasmatique, en adaptant les doses en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine,
- d'éviter l'association de deux  $\beta$ -lactamines.

De même, pour éviter une accumulation dans le système nerveux central ; il faudra (41, 56) :

- rechercher les lésions cérébrales pré-existantes déjà citées,
- penser à l'influence du passage accru à travers la barrière hémato-méningée, et à l'inhibition compétitive de certains produits anesthésiques sur les transporteurs des plexus choroïdes, si l'antibiotique est donné lors d'une circulation extra-corporelle ou d'une anesthésie générale,
- ne pas associer deux  $\beta$ -lactamines,
- faire attention à l'association avec des produits abaissant le seuil épileptogène (tableau VI).

En général, les  $\beta$ -lactamines sont peu éliminées par voie biliaire. Cependant, il est nécessaire de bien connaître la pharmacocinétique de l'antibiotique choisi, si le patient présente une insuffisance hépatique sévère, de façon à diminuer les posologies si besoin (41, 56).

## 7.2 Traitements utilisés

### 7.2.1 A visée étiologique

Plusieurs traitements ont été proposés :

- ponctions lombaires évacuatrices de 25 ml pour diminuer le taux intra-thécal : méthode peu efficace (41).

- traitement efficace de la fièvre, de façon à supprimer la vasodilatation responsable d'un meilleur passage à travers la barrière hémato-méningée (41),

- inactivation enzymatique par administration de  $\beta$ -lactamases par voie intraveineuse ou intra-musculaire ; ces dernières diminueraient la concentration sérique de  $\beta$ -lactamines en scindant le noyau  $\beta$ -lactame (33, 41).

- épuration artificielle (60) :

- la dialyse péritonéale apparaît inefficace,
- l'hémodialyse n'épure que 5 à 50 % de la pénicilline sérique,
- l'hémoperfusion sur colonnes de charbon semble plus efficace, mais peu employée en raison d'effets secondaires tels que l'apparition de thrombopénie gravissime.

- En fait, l'arrêt des  $\beta$ -lactamines dès les premiers signes d'encéphalopathie est primordial, et permet la régression des signes en 12 à 24 heures en général (41, 56, 60).

### 7.2.2 A visée symptomatique

Les crises convulsives et les myoclonies peuvent être traitées dès leur apparition par diazépam ou autres anti-convulsivants. En revanche, après un certain temps d'évolution ou en cas d'arrêt trop tardif des  $\beta$ -lactamines, les convulsions deviennent rebelles à toutes thérapeutiques ; il s'installe alors troubles de la conscience, état de mal épileptique, voire décès. (9, 41, 56, 60).

**NEUROTOXICITE LIEE AUX PENICILLINES SEMI-SYNTHETIQUES  
ET POSSIBLES FACTEURS PREDISPOSANTS**

Revue de la littérature

Tableau IV

ANTIBIOTIQUE	CLINIQUE	FACTEURS PREDISPOSANTS EVOQUES	REFERENCES
AMPICILLINE (pénicilline A)	Épilepsie (2 cas)	- Lésions cérébrales pré-existantes - Alcoolique, antécédents d'épilepsie	SERDARU M., -DIQUET B., LHERMITTE F.(1982) Generalised seizures and ampicillin LANCET, ii : 617-618
	Aggravation d'une myasthénie		ARGOV Z., BRENNER T., ABRAMSKY O. (1986) Ampicillin may aggravate clinical and experimental myasthenia gravis ARCHIVES OF NEUROLOGY, 43 : 255-256
AMOXICILLINE (pénicilline A)	Hallucinations Epilepsie	- Agé	OLIVER D.J. (1984) Hallucinations associated with amoxycillin A case report - PRACTITIONER 228, 884 HODGMAN T., DASTA J.F., AMSTRONG D.K., VISCONTI J.A. & REILLEY T.E. (1984) Ampicillin associated seizures SOUTHERN MEDICAL JOURNAL 77 : 1323-1325
	Epilepsie	- Endocardite - Haute dose - Insuffisance rénale	MALONE A.J., FIELD S., ROSMAN J., SHERMERDIAK W.P. (1977) Neurotoxic reaction to oxacillin NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 296 : 453
CLOXACILLINE (pénicilline M)	Confusion		Mc AREAVEY D., REDDING P.J. (1983) Staphylococcal septicaemia complicated by probable cloxacillin neurotoxicity and by jaundice induced by fusidic acid SCOTTISH MEDICAL JOURNAL 28 : 179-180
TICARCILLINE (carboxy pénicilline)	Epilepsie	- Pyélonéphrite chronique - Acidose	WHELTON A., CARTER G.G., GARTH M.A., DARWISH M.O., WALKER W.G. (1971) Carbenicillin - induced acidosis and seizures JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION 218 : 1942-1943
	Hallucinations Epilepsie	- Insuffisance rénale (hémodialyse) - Associé à tobramycine	KALLAY M.C., TABECHIAN H., RILEY G.R., CHESSIN L.N. (1979) Neurotoxicity due to ticarcilline in a patient with renal failure LANCET, i : 608-609
IMPENEMIE	Epilepsie	- Hautes doses - Insuffisance rénale	BROTHERTON T.J., KELBER R.L., (1984) Seizure - like activity associated with imipenem CLINICAL PHARMACY, 3 : 536 -540
	Epilepsie	- Hautes doses	CALANDRA G., LYDICK E., CARRIGAN J., WEISS L., GUESS H. (1988) Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics : experience with imipenem / cilastatin AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, 84 : 911 - 918

**NEUROTOXICITE LIEE AUX CEPHALOSPORINES  
ET POSSIBLES FACTEURS PREDISPOSANTS**

Revue de la littérature

Tableau V

ANTIBIOTIQUE	CLINIQUE	FACTEURS PREDISPOSANTS EVOQUES	REFERENCES
	Hallucinations Nystagmus	- Administration intra-thécale	MURDOCH J.M.C, SPEIRS C.F, GEDDEG A.M., WALLACE E.T. (1964) Clinical trial of cephaloridine, a new broad spectrum antibiotic derived from cephalosporin C. BRITISH MEDICAL JOURNAL, <b>ii</b> : 1238-1240
CEFALORIDINE (céphalosporine 1ère génération)	Encéphalopathie	- Hautes doses - Pyélonéphrite chronique	GABRIEL R., FOORD R.D., JOEKES A.M. (1970) Reversible encephalopathy and acute renal failure after cephaloridine BRITISH MEDICAL JOURNAL, <b>iv</b> : 283-284
	Syndrome parkinsonien	- Endocardite	MINTZ U., LIBERMAN U.A., VRIES (1971) Parkinsonism syndrome due to cephaloridine JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, <b>216</b> : 1200
	Myoclonies Epilepsie	- Insuffisance rénale - Sujet âgé	TAYLOR R., ARZE R., GOKARL R., STODDART J.C. (1981) Cephaloridine encephalopathy BRITISH MEDICAL JOURNAL, <b>283</b> : 409-410
CEFALOTINE (céphalosporine 1ère génération)	Réaction paranoïaque	- Insuffisance rénale	MURRAY G. (1974) Toxic paranoid reaction to cephalothin DRUG INTELLIGENCE AND CLINICAL PHARMACY, <b>8</b> : 71
	Confusion Dysarthrie Myoclonies	- Insuffisance rénale	WU M.J., NARSETTE T.A., HUSSEY J.L., WEINSTEIN A.B., WEN S.F. (1978) Cephalothin neurotoxicity in renal failure ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, <b>89</b> : 429
	Epilepsie	- Sujet âgé - Insuffisance rénale	YOST R.L., LEE J. D., O'LEARY J. P. (1977) Convulsion associated with sodium cefazolin : a case report AMERICAN SURGERON, <b>43</b> : 417- 420
CEFAZOLINE (céphalosporine 1ère génération)	Epilepsie	- Haute dose céfazoline - Ampicilline au départ	GARDNER M.E., FRITZ W.L., HYLAND R.N. (1978) Antibiotic induce seizures : a case attributed to cefazolin and a review of the literature DRUG INTELLIGENCE AND CLINICAL PHARMACY, <b>12</b> : 268-271
	Epilepsie (3 cas)	- Insuffisance rénale	BECHTEL T.P., SLAUGHTER R.L., MOORE T.D. (1980) Seizures associated with high cerebrospinal fluid concentrations of cefazolin AMERICAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY, <b>37</b> : 271-273



**NEUROTOXICITE LIEE AUX CEPHALOSPORINES  
ET POSSIBLES FACTEURS PREDISPOSANTS**

Revue de la littérature

Tableau V (suite)

ANTIBIOTIQUE	CLINIQUE	FACTEURS PREDISPOSANTS EVOQUES	REFERENCES
	Epilepsie	- Insuffisance rénale - Ticarcilline au départ	SCHWANKHAUS J.D., MASUCCIE.F., KURTZKE J.F. (1985) Cefazolin induced encephalopathy in a uremic patient ANNALS OF NEUROLOGY, 17 : 211
	Epilepsie	- Insuffisance rénale	JOSSE S., GODIN M., FILLASTRE J. P. (1987) Cefazolin induced encephalopathy in a uremic patient NEPHRON, 45 : 72
CEFAZOLINE (céphalosporine 1ère génération)	Tremblements Agitation Vomissements Tachycardie Céphalées (3 cas)	- Administration intra-thécale	MANZELLA J. P., PAUL R. L., BUTLER I. L. (1988) CNS toxicity associated with intra-ventricular injection of cefazolin. Report of three cases JOURNAL OF NEUROSURGERY, 68, : 970-971
CEFALEXINE (céphalosporine 1ère génération)	Psychose Epilepsie	- Insuffisance rénale - Endocardite	SAKER B.M., MUSK A.W., HAYWOOD E.F., HURST P.E. (1973) Reversible toxic psychosis after cephalixin MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA, 1 : 497-498
CEFTAZIDIME (céphalosporine 3ème génération)	Hallucinations  Confusion Excitabilité neuro- musculaire	- Hypoxie, - Agé - Ampicilline au départ - Agé, - Insuffisance rénale	AL ZAHAWI M.F., SPROTT MS., HENDRICK D.J. (1988) Hallucinations in association with Cefiazidime BRITISH MEDICAL JOURNAL, 297 : 858 GEYER J., HÖFFLER D., DEMERS H.G., NIEMEYER R. (1988) Cephalosporin induced encephalopathy in uremic patients NEPHRON, 48 : 237
LATAMOXEF (céphalosporine 3ème génération)	Myoclonies Epilepsie  Epilepsie	- Insuffisance rénale - Association avec $\beta$ - Lactamine	BERTONI J. M., CHO I. (1983) Severe myoclonus with moxalactam toxicity NEUROLOGY, 33 (suppl. 2) : 197-198 CHO I., BERTONI J. M., HOPKINS K. (1986) Moxalactam myoclonus, seizures and encephalopathy DRUG INTELLIGENCE AND CLINICAL PHARMACY, 20 : 223-224



**PRODUITS ABAISSANT LE SEUIL EPILEPTOGENE**  
d'après SCHLIAMSER et al (1991)

**Tableau VI**

**ALCOOL**

**PSYCHOTROPES**

Anti-dépresseurs tricycliques  
certains anti-psychotiques

**ANALGESIQUES NARCOTIQUES**

comme le Fentanyl<sup>®</sup>

**ANESTHESIQUES GENERAUX**

Ketamine<sup>®</sup>  
Halothane<sup>®</sup>

**ANESTHESIQUES LOCAUX**

Lidocaïne  
Procaïne<sup>®</sup>

**BRONCHODILATATEURS**

Théophylline<sup>®</sup>  
Aminophylline

**SYMPATHOMIMETIQUES**

Amphétamine  
Ephédrine<sup>®</sup>

**ANTICHOLINESTERASIQUES**

**ANTIBIOTIQUES autres que  $\beta$ -LACTAMINES**

Isoniazide  
Métronidazole  
Quinolone

**AGENTS ANTI-TUMORAUX**

Chloraminophène<sup>®</sup>

**AGENTS IMMUNO-SUPPRESSEURS**

Cyclosporine<sup>®</sup>

**CERTAINS ANTI-EMETIQUES**

## CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES BACTERIES

Bactériologie médicale

13<sup>e</sup> édition - 1989 -

par les Professeurs de bactériologie médicale

Editions C et R - 79 rue Faidherbe - 59110 La Madeleine

**Tableau VII**

<p><b>Cocci à Gram positif</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Staphylococcus</i> (Staphylocoques)</li> <li>- <i>Streptococcus</i> (Streptocoques)</li> <li>- <i>Enterococcus</i> (Entérocoques)</li> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumocoque)</li> </ul>
<p><b>Cocci à Gram négatif</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (Gonocoque)</li> <li>- <i>Neisseria meningitidis</i> (Méningocoque)</li> </ul>
<p><b>Bacilles à Gram négatif ENTEROBACTERIES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Escherichia coli</i></li> <li>- <i>Citrobacter</i> - <i>Edwardsiella</i></li> <li>- <i>Klebsiella</i> - <i>Enterobacter</i> - <i>Hafnia</i> - <i>Serratia</i></li> <li>- <i>Proteus</i> - <i>Morganella</i> - <i>Providencia</i></li> <li>- <i>Salmonella</i></li> <li>- <i>Shigella</i></li> <li>- <i>Yersinia pestis</i></li> <li>- <i>Yersinia pseudo tuberculosis</i> - <i>Yersinia enterocolitica</i></li> <li>- <i>Pasteurella multocida</i></li> <li>- <i>Francisella tularensis</i></li> <li>- <i>Brucella</i></li> <li>- <i>Haemophilus</i></li> <li>- <i>Bordetella</i></li> <li>- <i>Moraxella</i></li> <li>- <i>Acinetobacter</i></li> <li>- <i>Pseudomonas</i></li> <li>- <i>Alcaligenes</i> - <i>Achromobacter</i> - <i>Flavobacterium</i> - <i>Xanthomonas</i></li> <li>- <i>Vibrio</i> - <i>Aeromonas</i> - <i>Plesiomonas</i></li> <li>- <i>Legionella</i>.</li> </ul>

## CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES BACTERIES

Bactériologie médicale

13<sup>e</sup> édition - 1989 -

par les Professeurs de bactériologie médicale

Editions C et R - 79 rue Faidherbe - 59110 La Madeleine

**Tableau VII**

(suite)

<b>Bacilles à Gram positif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Bacillus</i></li> <li>- <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>- <i>Erysipelothrix rhusopathiae</i></li> <li>- Corynébactéries</li> </ul>
<b>Bacilles acido-Alcool résistants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mycobactéries</li> </ul>
<b>Bactéries de forme spiralée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spirochètes</li> <li>- <i>Spirillum minus</i></li> <li>- <i>Campylobacter</i></li> </ul>
<b>Bactéries anaérobies strictes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Clostridium</i></li> <li>- Flore de Veillon</li> </ul>
<b>Bactéries diverses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Mycoplasma</i></li> <li>- <i>Rickettsiae</i></li> <li>- <i>Chlamydia</i></li> </ul>

**DEMI-VIES DU CEFOTAXIME ET DU DESACETYLCEFOTAXIME  
chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale**

selon JEHL et MONTEIL, 1993 (32)

Tableau VIII

ETAT RENAL	DEMI-VIE (en heure)	
	céfotaxime	désacétylcéfotaxime
Normal	1	1,5
Inuffisance légère (FG : 30 - 100 ml/min)	1,3	1,5
Inuffisance modérée (FG = 10 - 30 ml/min)	1,9	6,6
Inuffisance sévère (FG = 3 - 10 ml/min)	2,6	10
Inuffisance sévère associée à une affection sévère (FG < 5 ml/min)	5,6	30

FG : valeur de la filtration glomérulaire

EVOLUTION CLINIQUE - TABLEAU RECAPITULATIF  
Tableau IX

MAI 1993

DOMICILE		REANIMATION		NEURO	
<b>ANTIBIOTIQUES</b> Clamoxyl® (2 g/jper os) Rocephine® (1 g/j IM)		Claforan® I. V. (12 g/j) (3 g/j) Fosfocine® I. V. (16 g/j) Amiklin® I. V. (1g/j)		Clamoxyl® I. V. (6 g/j) Rocephine® I. V. (2g/j) Thiopentone® I. V. (6 g/j)	
<b>CLINIQUE</b>		Driptan® S. E. 200 mg/heure Extubé		Mouvements anormaux et dyskinésies bucco-linguales incontrôlables.	
<b>SCANNER</b>		1er scanner, non injecté: normal.		3ème scanner injecté avec Iopamiron® « Pas de prise de contraste pathologique. Pas de signe de thrombophlébite ».	
2ème scanner injecté avec Iopamiron® « Oedème cérébral diffus minime. Pas de signe de thrombophlébite ».		Début des troubles J5 après admission en Réanimation		Régression des troubles J 13 après admission en Réanimation	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage du taux plasmatique du Claforan® &lt; à 0,5 µg/ml le 19 mai 1993, soit 48 heures après l'arrêt du Claforan®.</li> <li>• A titre indicatif, après 1g IV de Claforan®, le pic plasmatique est généralement de l'ordre de 100µg/ml et le taux résiduel à la quatrième heure proche de 0,2µg/ml.</li> </ul>					

Dans les tableaux X, XI, XII et XIII, toutes les données biologiques seront exprimées selon les normes, les unités, et les abréviations suivantes :

<b>NUMERATION FORMULE SANGUINE</b>	
Globules blancs	$10^3/\text{mm}^3$
Hémoglobine (Hb)	g/dl
Plaquettes	$10^3/\text{mm}^3$
Polynucléaires neutrophiles	PNN

<b>IONOGRAMME PLASMATIQUE</b>		<b>Valeurs normales</b>
Créatinine (Créat.)	$\mu\text{mol/l}$	50-90
Urée	mmol/l	2,50-7,50
Natrémie (Na)	mmol/l	135-145
Potassium (K)	mmol/l	3,50-5,00
Bilirubine totale (Bili)	$\mu\text{mol/l}$	2-21
Calcium (Calc)	mmol/l	2,25-2,55
Phosphore (Phos)	mmol/l	0,80-1,45

<b>GAZ DU SANG</b>	
$\text{PaO}_2$	mmHg
$\text{PaCO}_2$	mmHg

<b>PONCTION LOMBAIRE (PL)</b>	
Protéïnorachie	g/l
Glycorachie	mmol/l

EVOLUTION CLINIQUE AU JOUR LE JOUR DANS LE SERVICE DE REANIMATION  
Tableau X

JOURS	8 MAI	9 MAI	10 MAI	11 MAI
TRAITEMENT TY	CLAFORAN® (3 g) FOSFOCINE® (4 g) DIPRIVAN® (200 mg/h) Nacl (10 g/10 h à SE)	CLAFORAN® (2 g x 6/j) FOSFOCINE® (4 g x 4/j) AMIKLIN® (500 mg x 2/j) DIPRIVAN® (200 mg/h)	CLAFORAN® (2 g x 6/j) FOSFOCINE® (4 g x 4/j) AMIKLIN® (500mg x 2/j) 8 g Nacl en 10 h - 5 g Kcl en 5 h DIPRIVAN®	CLAFORAN® (2 g x 6/j) FOSFOCINE® (4 g x 4/j) AMIKLIN® (500 mg x 2/j) DIPRIVAN® (200 mg/h)
CLINIQUE	A l'entrée à 21 heures : • Agité, • troubles de la conscience. • Pas de syndrome extra-pyramidal, ni pyramidal. • Pas de déficit neurologique. Nerfs crâniens normaux → Intubation naso-trachéale	• ouvre les yeux à l'ordre • obéit à la demande de mobilisation • Pas de réponse verbale, (intubé) • Pupilles réactives	• Se réveille +++aux stimulations • Coopérant  → Intubation oro-trachéale pour permettre le drainage de la sinusite	• Pas de trouble neurologique à l'examen clinique • très coopérant
TEMPÉRATURE	37°6	40°	39°	38°3 - 39°
ALIMENTATION		• Entérale = CETORNAN +NUTRISON par sonde nasogastrique	• Entérale	• Entérale
FONCTION LOMBAIRE	• Protéines : 1,27 g/l • Glycorachie : 4,4 mmol/l • 125 éléments : 97 % lymphocytes 1% PNN • Culture négative			
RADIOGRAPHIES PULMONAIRES SCANNER	Radiographie pulmonaire normale		Radiographie pulmonaire normale  <b>SCANNER INJECTE</b> • Oedème cérébral minime diffus • Pas de signe de thrombophlébite	Radiographie pulmonaire normale
BIOLOGIE	Créat 83      Urée 4,78 Na 132      K 4,10 Protides 64      Bili 9	<b>Globules blancs 9260</b> 69,7 % PNN -16,6 % lymphocytes Hb 14,2 - Plaquettes 210 000 Créat 82      Urée 4,13 Na 135      K 3,80 Protides 65      Bili 6 pH 7,49 PaO <sub>2</sub> 192 PaCO <sub>2</sub> 26	<b>Globules blancs : 6660</b> 66 % PNN - 22 % Lymphocytes Hb 14,8 - Plaquettes 190 000 Créat 85      Urée 2,40 Na 129      K 3,20 Protides 65      Bili 7 pH 7,46 PaO <sub>2</sub> 168 PaCO <sub>2</sub> 30	Créat 75      Urée 3,04 Na 135      K 3,70 Protides 54      Bili 9 pH 7,47 PaO <sub>2</sub> 177 PaCO <sub>2</sub> 31
BACTERIOLOGIE	↔	↔	5 hémocultures stériles	- Prélèvements bactériologiques des sinus : négatifs - 2 hémocultures négatives

## EVOLUTION CLINIQUE AU JOUR LE JOUR DANS LE SERVICE DE REANIMATION (suite)

Tableau XI

JOURS	12 MAI	13 MAI	14 MAI	15 MAI
TRAITEMENT IV	CLAFORAN® 2 g x 6/j FOSFOCINE® 4 g x 4/j AMIKLIN® 500 mg x 2/j	CLAFORAN® 2 g x 6/j FOSFOCINE® 4 g x 4/j AMIKLIN® 500 mg x 2/j	CLAFORAN® 2 g x 6/j FOSFOCINE® 4 g x 4/j AMIKLIN® 500 mg x 2/j	CLAFORAN® 1 g x 3/j ↕
CLINIQUE	Extubation Tousses bien, crache. On ne note pas de trouble du comportement ni de mouvements anormaux.	• Après-midi : lever au bord du lit. • Spiroée perturbée propos incohérents dysarthrie.	• Difficultés d'élocution dysarthrie - dyskinésies buccales incontrôlables engendrant des propos incompréhensibles • Conscience normale • Examen neurologique en période calme : pas de déficit	• Mouvements incontrôlables du tronc, de la tête et des membres supérieurs (d'allure choréo-athétosique) accentués par les mouvements volontaires • Conscience normale
TEMPÉRATURE	38°5	38°	37°5	37°
ALIMENTATION	légère per os	• légère	• légère	• légère
PONCTION LOMBAIRE				
RADIOGRAPHIE PULMONAIRE SCANNER				Radiographie pulmonaire normale
BIOLOGIE	Globules blancs: 5520 Hb : 12,5 - Plaquettes : 165 000 Créat 72 Urée 3,60 Na 134 K 3,60 Protides 55 Bili 6 pH 7,48 PaO <sub>2</sub> 165 PaCO <sub>2</sub> 32,8	Globules blancs: 5950 63 % de PNN - 23 % Lymphocytes Hb 12 - Plaquettes 211 000 Créat 70 Urée 4,35 Na 134 K 3,80 Protides 56 Bili 6 pH 7,42 PaO <sub>2</sub> 144 PaCO <sub>2</sub> 37	Globules blancs: 7770 70 % PNN - 15 % Lymphocytes Hb 12,6 - Plaquettes 287 000 Créat 61 Urée 4,17 Na 130 K 4,20 Protides 60 Bili 7 TP 75 %	
BACTERIOLOGIE	7 hémocultures négatives Embout vésical : culture négative	Hémocultures négatives		Hémocultures négatives



EVOLUTION CLINIQUE AU JOUR LE JOUR DANS LE SERVICE DE REANIMATION (suite)  
Tableau XII

JOURS	16 MAI	17 MAI	18 MAI	19 MAI
Traitement IV	CLAFORAN® NaCl (SE) 3 g/j 8 g en 10 h IV	CLAMOXYL® 2 g x 3/j	CLAMOXYL® 2 g x 3/j VALIUM® 5 mg IV/j DROLEPTAN® 25 mg IM/j	ROCEPHINE® 1 g x 2/j VALIUM® (agitation) 5 mg IV/j
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>identique au 15 mai</li> <li>Conscience normale</li> <li>Examen neurologique : pas de déficit..</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toujours dysarthrie et mouvements incontrôlables accentués par les mouvements volontaires.</li> <li>Très agité. - Conscience normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agitation motrice incontrôlable ++</li> <li>Mouvements des membres supérieurs d'allure choréo-athétosique</li> <li>Dysarthrie - dyskinésies buccales incontrôlables.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agitation motrice incontrôlable +++</li> <li>Mouvements des membres supérieurs d'allure choréo-athétosique</li> <li>Dysarthrie - Dyskinésies buccales incontrôlables.</li> </ul>
TEMPÉRATURE	37°	37°	37°5	39°
ALIMENTATION	Légère	Légère	Légère	Légère
PONCTION LOMBAIRE				<ul style="list-style-type: none"> <li>Protéines : 1,95</li> <li>Glycorachie : 2,40</li> <li>350 éléments dont PNN 10 %</li> <li>90 % lymphocytes</li> </ul>
RADIOGRAPHIE PULMONAIRE SCANNER			3ème scanner (injecté) <ul style="list-style-type: none"> <li>pas de prise de contraste pathologique</li> <li>pas de signe de thrombophlébite</li> </ul>	Radiographie pulmonaire normale
BIOLOGIE	Globules blancs: 7710 70 % PNN - 15 % Lymphocytes Hb 12,6 - Plaquettes 287 000 Créat 61      Urée 4,17 Na 130        K 4,20 Protides 60    Bili 7 pH 7,43 PaO <sub>2</sub> 98,8 PaCO <sub>2</sub> 35		Créat 68      Urée 4,16 Na 134        K 4 Protides 65    Bili 4 Calc 2,18     Phos. 1,38	Taux plasmatique de céfotaxime < 0,5 µg/ml Créat 78      Urée 4,32 Na 137 Protides 72    Bili 9
BACTERIOLOGIE				3 hémocultures négatives

## EVOLUTION CLINIQUE AU JOUR LE JOUR DANS LE SERVICE DE REANIMATION (suite)

Tableau XIII

JOURS	20 MAI	21 MAI	22 MAI	23 MAI
TRAITEMENT IV	ROCEPHINE® LEPTICUR® 1 g x 2/j 10 mg IV x 2/j	THIOPHENICOL® LEPTICUR® 2 g x 3/j 10 mg x 2/j	THIOPHENICOL® LEPTICUR® 2 g x 3/j 10 mg x 2/j	THIOPHENICOL® LEPTICUR® 2 g x 3/j 10 mg x 2/j
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agité</li> <li>• Examen neurologique : pas de déficit, pas de syndrome pyramidal, conscience normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Journée : identique</li> <li>• Soirée calme, moins agité. Régression des troubles neurologiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calme</li> <li>• dort</li> <li>• régression de la dysarthrie</li> <li>• plus de mouvements anormaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calme</li> <li>• Coopérant</li> </ul>
TEMPÉRATURE	37°5	37°5	37°	37°
ALIMENTATION	Légère	Légère	Normale	Normale
PONCTION LOMBAIRE				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéines : 1,67 (PL le 25/05/93)</li> <li>• Glycorachie : 2,50</li> <li>• 72 éléments, dont : 95 % lymphocytes 1 % PNN</li> <li>• Culture négative</li> </ul>
SCANNER				
BIOLOGIE	<p>Globules blancs: 8540</p> <p>72 % PNN - 18 % Lymphocytes</p> <p>Hb 12,2 - Plaquettes 300 000</p> <p>Créat. 63    Urée 5,23</p> <p>Na 138    K 4,4</p> <p>Protides 66    Bili /</p>	<p>Créat 74    Urée 4,34</p> <p>Na 135    K 4,1</p> <p>Protides 64    Bili 7</p>	<p>Globules blancs : 6610</p> <p>67 % PNN - 24 % Lymphocytes</p> <p>Hb 13,2 - Plaquettes 340 000</p> <p>Créat 63    Urée 4,16</p> <p>Na 136    K 4,10</p> <p>Protides 67    Bili 8</p> <p>pH 7,37</p> <p>PaO<sub>2</sub> 110</p> <p>PaCO<sub>2</sub> 35</p>	
SEROLOGIE			HIV 1 et HIV 2 négatives	
BACTERIOLOGIE				

**BIBLIOGRAPHIE**

1. **ACKERMAN B., TATARYN O., DIBBEL D. (1986)**  
Ventilator dependance, hypotonia, hypocalcemia and aminoglycoside therapy  
DRUG INTELLIGENCE AND CLINICAL PHARMACY, **20** : 504
  
2. **AL-ZAHAWI M. F., SPROTT M.S., HENDRICK. D.J. (1988)**  
Hallucinations in association with ceftazidime  
BRITISH MEDICAL JOURNAL, **297** : 858
  
3. **BARBACCIA M. L., GANDOLFI O., CHUANG D. M., COSTA E. (1983)**  
Differences in the regulatory adaptation of the 5 HT-2 recognition sites labelled by 3 H- mianserine and 3 H - ketanserine  
NEUROPHARMACOLOGY, **22** : 123-126
  
4. **BARON D., DRUGEON H. (1985)**  
Fosfomycine  
LA SEMAINE DES HOPITAUX DE PARIS, **61 (32)** : 2341-2349
  
5. **BARON D., DRUGEON H., TOUZE M.D., DERIENIC M., TASSEAU F., REYNAUD A.(1988)**  
La fosfomycine et ses associations dans les infections à staphylocoques méticilline résistants  
JOURNEES DE L'HOPITAL CLAUDE-BERNARD, **24** : 1- 24
  
6. **BAUMGARTNER J. D. (1992)**  
Généralités sur les antibiotiques de type  $\beta$ -lactame  
in : M. SCHORDERET, PHARMACOLOGIE : DES CONCEPTS FONDAMENTAUX AUX  
APPLICATIONS THERAPEUTIQUES, Paris, Frison-Roche (Ed.) : 671-680
  
7. **BERTONI J. M., CHO I. (1983)**  
Severe myoclonus with moxalactam toxicity  
NEUROLOGY, **33 (suppl. 2)** : 197

8. **BOOBIS A. R., BURLEY D., MARGERISON D.D., DONALD S.D. HARRISON P. I., L'E. ORME M. , KEVIN B., PARK B.K., GOLDBERG L. I., DOLLERY C. (1991)**  
Cefotaxime (sodium)  
THERAPEUTIC DRUGS, London, Churchill livingstone (Ed.) : C98-C100
  
9. **BORMAN J. B., ZWI E.(1968)**  
Neurotoxic effects of larges doses of penicillin administered intra-venously  
ARCHIVES OF SURGERY, **97** : 662-665
  
10. **BOUVIER D'YVOIRE M., MONIOT-VILLE N.(1993)**  
Liaison protéique et activité antibactérienne des céphalosporines  
LA LETTRE DE L'INFECTIOLOGUE : ABCD... du Claforan<sup>®</sup> , n° hors série : 22
  
11. **CARBON C. (1995)**  
Association avec Claforan<sup>®</sup> . Quand et quoi ?  
LA LETTRE DE L'INFECTIOLOGUE : Claforan<sup>®</sup> en pratique clinique, n° hors série : 15
  
12. **CARMINE A. A., BROGDEN R.N., HEEL R.C., SPEIGH T.M., AVERY G.S. (1983)**  
Cefotaxime : a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use  
DRUGS, **25** : 223-289
  
13. **CHABERT J. M., MARCOU J., BOCQUET J. (1981)**  
Action dite « curarisante » des antibiotiques  
L. M. M. MEDECINE DU SUD-EST REVUE GENERALE, **17 (8)** : 4311-4319
  
14. **CHERUBIN C. E., LE FROCK J. (1985)**  
Cefotaxime in the treatment of meningitis  
INFECTION, **13 (suppl. 1)** : S 68 - S 72
  
15. **CHERUBIN C. E., ENG R.H.K. (1986)**  
Experience with the use of cefotaxime in the treatment of bacterial meningitis  
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDECINE, **80** : 388-404

16. **CHIAKI KAMEI, AKIHIKO SUNAMI, KENJI TASAKA (1983)**  
Epileptogenic activity of cephalosporins in rats and their structure - activity relationship  
EPILEPSIA, **24** : 431-439
17. **DAVIES P.A. (1989)**  
Long term effects of meningitis  
DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY, **31** : 398-406
18. **DECAZES J.M. (1995)**  
Claforan<sup>®</sup> dans le traitement des méningites  
LA LETTRE DE L'INFECTIOLOGUE : Claforan<sup>®</sup> en pratique clinique, n° hors série : 4-5
19. **DENIS J.P., GOUIN F. (1993)**  
Claforan<sup>®</sup> en réanimation  
LA LETTRE DE L'INFECTIOLOGUE : ABCD... du Claforan<sup>®</sup> , n° hors série : 8-9
20. **DODGE P.H. , SWARTZ M.N.(1965)**  
Bacterial meningitis - a review of selected aspects  
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, **272 (18)** : 954-960
21. Dossier du Centre National d'Information sur le médicament hospitalier (1991)  
Anti-staphylococciques systémiques  
**12 (5)**
22. **DOUGLAS M.A., QUANDT C.M., STANLEY D.A. (1988)**  
Ceftazidime induced encephalopathy in a patient with renal impairment  
ARCHIVES OF NEUROLOGY, **45** : 936-937
23. **FILLASTRE J. P., INGS R.M.J., LEROY A., HUMBERT G., GODIN M. (1981)**  
Pharmacocinétique du céfotaxime chez les insuffisants rénaux chroniques  
LA NOUVELLE PRESSE MEDICALE, **10 (8)** : 574-579
24. **FILLASTRE J. P., INGS R.M.J., LEROY A., HUMBERT G., GODIN M. (1982)**  
Pharmacocinétique du céfotaxime et de ses métabolites chez les malades insuffisants rénaux  
NEPHROLOGIE, **3** : 12-18

25. **FUJITA K.** (1984)  
An effect of fosfomycin on the pharmacokinetics of amikacin  
THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, **37 (4)** : 408-412
26. **GAUSSORGUES P., GUERIN C., BOYER F., BRUGIERE E., MERCATELLO A.,  
HOLZAPFEL L., TIGAUD S., PEYRAMOND D., ROBERT D.** (1987)  
Hypertension intra-crânienne des méningites bactériennes comateuses  
LA PRESSE MEDICALE, **16 (29)** : 1420-1423
27. **GEYER J., HÖFFLER D., DEMERS H.G., NIEMEYER R.** (1988)  
Cephalosporin induced encephalopathy in uremic patients  
NEPHRON, **48** : 237
28. **HASHIMOTO YASUHIKO, TAKESHI SHIMA, SHUH MATASUKAWA,  
MITSUO SATOU** (1978)  
A possible hazard of prolonged neuromuscular blockade by amikacin  
ANESTHESIOLOGY, **49** : 219-220
29. **HAYAKAWA K., YAMASHITA K., MITSUOMORI M., NAKANO Y.** (1990)  
Blood brain barrier injury following intra-carotid injection of radiographic contrast media : in vivo,  
quantification using magnetic resonance imaging and Gd - DTPA  
ACTA RADIOLOGIA, **31** : 203-208
30. **HIROSHI SUGIHARA, KIMIHIRO YONEYAMA, HIROKO SORIMACHI, TSUTOMU KAMO,  
SATOSHI IMAMURA, NOZOMI AKASHI, MITSURU YAMADA & TORU SHIMIZU** (1988)  
Pharmacokinetics of cefotaxime in elderly patients  
DRUGS, **35 (suppl. 2)** : 93-98
31. **HÖFFLER D., WITTGENS T., PIPER C.** (1985)  
Tolerance in patients with terminal renal insufficiency of high doses of cefotaxime  
INFECTION, **13 (suppl. 1)** : S 151 - S 155
32. **JEHL L., MONTEIL H.** (1993)  
Paramètres pharmacocinétiques et conséquences thérapeutiques  
LA LETTRE DE L'INFECTIOLOGUE : ABCD... du Claforan<sup>®</sup>, n° hors série : 16

33. **JONHSON H. C., WALKER A.E.** ( 1945)  
Intra-ventricular penicillin, a note of warning  
THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION , **127** : 217-219
34. **KLASTERSKY J., GAYA H., ZINNER S.H., BERNARD C., RYFF J.C.** (1980)  
Cefotaxime and amikacin : results of in vitro and in vivo studies against Gram negative bacteria and staphylococcus aureus  
THE BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, **6 (suppl. A)** : 55-61
35. **LANE A.Z., WRIGHT G.E., DONALD M.A., BLAIR D.C.** (1977)  
Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin  
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDECINE, **62** : 911-918
36. **LEVEY A.I., WEISS H, YU R., WANG H., KRUMHOLZ A.** (1988)  
Seizures following myelography with iopamidol  
ANNALS OF NEUROLOGY, **23** : 397-399
37. **MADER J.H, MADER J.T.** (1987)  
Adult haemophilus influenzae meningitis  
INDIANA MEDECINE, **80** : 1080-1082
38. **MENNINI T., BERNASCONI P., FIORI M.G.** ( 1993)  
Neurotoxicity of nonionic low-osmolar contrast media. A receptor binding study  
INVESTIGATIVE RADIOLOGY, **28 (9)** : 821-827
39. **MEYERS B.R.** (1985)  
Comparative toxicities of third generation cephalosporins  
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDECINE, **79 (suppl. 2 A)** : 96-103
40. **MORCAMP D., MIZON J.P., ROSA A.** (1983)  
Toxicité de l'administration intra-thécale des aminosides - trois observations de paraplégie  
AGRESSOLOGIE, **24 (5)** : 187-189

41. **MUNAR QUES M.** (1984)  
Encefalopatia por betalactamicos  
MEDICINA CLINICA (BARCELONA), **82** : 507-513
42. **NAU R., PRANGE H.W., MUTH P., MAHR G., MENCK S., KOLENDA H., SÖRGEL F.** (1993)  
Passage of cefotaxime and ceftriaxone intra cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges  
ANTIMICROBIAL AGENTS & CHEMOTHERAPY, **37 (7)** : 1518-1524
43. **NEU H. C.** (1982)  
Adverse effects of new cephalosporins  
ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, **97** : 408-419
44. **NEU H. C., ASWAPOKEE P., HO I., MATTHIJSEN C.** (1980)  
Cefotaxime kinetics after intravenous and intra muscular injection of single and multiple doses  
CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, **5** : 677-685
45. **NOEL P., BONDUE H., STERNON J.** (1975)  
Syndrome de la queue de cheval par gentamicine intra-rachidienne  
NOUVELLE PRESSE MEDICALE, **4** : 196
46. **NORMAN M.R., MEERT K., MARINO D., DE BAKER K.** (1992)  
Seizures associated with meningitis  
PEDIATRIC EMERGENCY CARE, **8 (2)** : 67-69
47. **PARADELIS A.G.** (1984)  
Effect of aminoglycoside antibiotics on motor end-plate, smooth muscle, and their interaction with other drugs  
CHEMOTHERAPIA, **3 (suppl. 5)** : 88-95
48. **PASCUAL J., LIANO F., ORTUNO J.** (1990)  
Cefotaxime induced encephalopathy in an uremic patient  
NEPHRON, **54** : 92



49. **PERFECT J. R., DURACK D.T.** (1981)  
Pharmacokinetics of cefoperazone, moxalactam, cefotaxime, trimethoprin and sulphamethoxazole in experimental meningitis  
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, **8** : 49-58
50. **PFISTER H.W., BORASIO G.D., DIRNAGL U., DAYER M., EINHÄUPL K.M.** (1992)  
Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults  
NEUROLOGY, **42** : 1497-1503
51. **PFISTER H. W., FEIDEN W., EINHÄUPL K.M.** (1993)  
Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults  
ARCHIVES OF NEUROLOGY, **50** : 575-581
52. **PLATT R.** (1982)  
Adverse effects of third generation cephalosporins  
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, **10 (suppl. C)** : 135-140
53. **PORTIER H., CHAVANET P., LANCION J.P., LUCHT F.** (1987)  
Mise au point sur la fosfomycine  
LA LETTRE DE L'INFECTIOLOGUE, **2 (17)** : 1-4
54. **RISTUCCIA A.M., CUNHA B.A.** (1985)  
Review : a review of amikacin  
THERAPEUTIC DRUG MONITORING, **7** : 12-25
55. **SCHERING LABORATOIRE** (59452 LYS-LEZ- LANNOY Cédex)  
DOSSIER TECHNIQUE IOPAMIRON, 100-300-370
56. **SCHLIAMSER S.E., CARS O., NORRBY S.R.** (1991)  
Neurotoxicity of  $\beta$ -lactam antibiotics predisposing factors and pathogenesis  
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, **27** : 405-425

57. SEAMANS K. B., GLOOR P., DOBELL A.R.C., WYANT J.D. ( 1968)  
Penicillin induced seizures during cardiopulmonary bypass  
A clinical man electroencephalography study  
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE, **278** : 861-868
58. SIROT J. (1993)  
Evolution de la sensibilité des bactéries au Claforan<sup>®</sup>  
LA LETTRE DE L'INFECTIOLOGUE : ABCD... du Claforan<sup>®</sup>, n° hors série : 33
59. TODD P.A., BROGDEN R.N. (1990)  
Cefotaxime : an update of its pharmacology and therapeutic use  
DRUG EVALUATION, **40** (4) : 608-651
60. TRUNET P., BOUVIER A.M., OTTERBEIN G., LEPRESLE E., LHOSTE F., RAPIN M. (1982)  
Encéphalopathies dues aux  $\beta$ -lactamines  
LA NOUVELLE PRESSE MEDICALE, **11** (23) : 1781-1784
61. UCHIHARA T., TSUKAGOSHI H. ( 1988)  
Myoclonic activity associated with cefmetazole with a review of neurotoxicity of cephalosporins  
CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY, **90** (4) : 369-371
62. VINCENT J.P., DERVANIAN P., BODAK A. (1989)  
Encéphalopathie sous céfotaxime - Une observation chez un sujet insuffisant rénal  
ANNALES DES MEDECINE INTERNE (PARIS), **140** (4) : 322
63. WALKER A.E., JOHNSON H.C., (1945)  
Convulsive factor in commercial penicillin  
ARCHIVES OF SURGERY, **50** : 69-73
64. WEINSTEIN L., LERNER P.I., CHEW W.H. (1964)  
Clinical and bacteriological studies of the effect of massive doses of penicillin G on infections caused by Gram - negative bacilli  
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE, **271** : 525-533

65. **WRIGHT N., WISE R. (1981)**  
Pharmacokinetics and metabolism of cefotaxime  
in : MOUTON R.P. (Ed.), PROCEEDINGS OF A SYMPOSIUM HELD IN UTRECHT, Amsterdam,  
Excerpta Medica : 59 - 68
66. **WROE S.J., ELLERSHAW J.E., WHITTAKER J.A., RICHENS A. (1987)**  
Focal motor status epilepticus following treatment with azlocillin and cefotaxime  
MEDICAL TOXICOLOGY, 2 : 233-234
67. **WU M. J., NARSETE T.A., HUSSEY J.L., WEINSTEIN A.B., WEN S.F. (1981)**  
Cephalothin neurotoxicity in renal failure  
BRITISH MEDICAL JOURNAL, 283 : 429
68. **WYANT J. D., DOBELL A.R.C. (1967)**  
Epileptogenic threshold of parenteral penicillin in dogs  
JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 54 : 579-581
69. **YOST R.L., LEE J.D., O'LEARY J.P. (1977)**  
Convulsions associated with sodium cefazolin : a case report  
AMERICAN SURGEON, 43 : 417-420

**BIBLIOGRAPHIE CONCERNANT LES TABLEAUX III, IV et V**  
**(par ordre alphabétique de l'auteur principal)**

**AL ZAHAWI M.F., SPROTT M.S., HENDRICK D.J. (1988)**

Hallucinations in association with ceftazidime

BRITISH MEDICAL JOURNAL, **297** : 858

**ARGOV Z., BRENNER T., ABRAMSKY O. (1986)**

Ampicillin may aggravate clinical and experimental myasthenia gravis

ARCHIVES OF NEUROLOGY, **43** : 255-256

**BECHTEL T.P., SLAUGHTER R.L., MOORE T.D. (1980)**

Seizures associated with high cerebrospinal fluid concentrations of cefazolin

AMERICAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY, **37** : 271- 273

**BERTONI J. M., CHO I. (1983)**

Severe myoclonus with moxalactam toxicity

NEUROLOGY, **33 (suppl. 2)** : 197- 198

**BORMAN J.B., ZWI E. (1968)**

Neurotoxic effects of larges doses of penicillin administered intravenously

ARCHIVES OF SURGERY, **97** : 662-665

**BROTHERTON T.J., KELBERG R.L. (1984)**

Seizure - like activity associated with imipenem

CLINICAL PHARMACY, **3** : 536 - 540

**CALANDRA G., LYDICK E., CARRIGAN J., WEISS L., GUESS H. (1988)**

Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics : experience with imipenem / cilastatin

AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, **84** : 911 -918

**CHO I., BERTONI J. M., HOPKINS K. (1986)**

Moxalactam myoclonus, seizures and encephalopathy

DRUG INTELLIGENCE AND CLINICAL PHARMACY, **20** : 223-224

**GABRIEL R., FOORD R.D., JOEKES A.M. (1970)**

Reversible encephalopathy and acute renal failure after cephaloridine

BRITISH MEDICAL JOURNAL, **iv** : 283-284

**GARDNER M.E., FRITZ W.L., HYLAND R.N. (1978)**

Antibiotic induced seizures : a case attributed to cefazolin and a review of the litterature

DRUG INTELLIGENCE AND CLINICAL PHARMACY, **12** : 268-271

**GEYER J., HÖFFLER D., DEMERS H.G., NIEMEYER R. (1988)**

Cephalosporin induced encephalopathy in uremic patients

NEPHRON, **48** : 237

**HODGMAN T., DASTA J. F., AMSTRONG D.K., VISCONTI J. A., REILLEY T.E. (1984)**

Ampicillin associated seizures

SOUTHERN MEDICAL JOURNAL, **77** : 1323-1325

**JOSSE S., GODIN M., FILLASTRE J. P. (1987)**

Cefazolin induced encephalopathy in a uremic patient

NEPHRON, **45** : 72

**KALLAY M.C., TABECHAN H., RILEY G.R., CHESSIN L. N. (1979)**  
Neurotoxicity due to ticarcilline in a patient with renal failure  
LANCET, **i** : 608-609

**MALONE A.J., FIELD S., ROSMAN J., SHEMERDIAK W.P. (1977)**  
Neurotoxic reaction to oxacillin  
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, **296** : 453

**MANZELLA J. P., PAUL R. L. & BUTLER I. L. (1988)**  
CNS toxicity associated with intra-ventricular injection of cefazolin. Report of three cases  
JOURNAL OF NEUROSURGERY, **68** : 970-971

**Mc AREAVEY D., REDDING P.J. (1983)**  
Staphylococcal septicaemia complicated by probable cloxacillin neurotoxicity and by jaundice induced by fusidic acid  
SCOTTISH MEDICAL JOURNAL, **28** : 179-180

**MINTZ U., LIBERMAN U.A., DE VRIES A. (1971)**  
Parkinsonism syndrome due to cephaloridine  
JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, **216** : 1200

**MURDOCH J.M.C, SPEIRS C.F., GEDDEG A.M., WALLACE E.T. (1964)**  
Clinical trial of cephaloridine, a new broad spectrum antibiotic derived from cephalosporin C.  
BRITISH MEDICAL JOURNAL, **ii** : 1238-1240

**MURRAY G. (1974)**  
Toxic paranoid reaction to cephalothin  
DRUG INTELLIGENCE AND CLINICAL PHARMACY, **8** : 71

**OLIVER D.J.** (1984)

Hallucinations associated with amoxycillin . A case report

PRACTITIONER, **228** : 884

**SAKER B.M., MUSK A.W., HAYWOOD E.F., HURST P.E.** (1973)

Reversible toxic psychosis after cephalixin

MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA, **i** : 497- 498

**SCHWANKHAUS J.D., MASUCCI E.F., KURTZEKE J.F.** (1985)

Cefazolin induced encephalopathy in an uremic patient

ANNALS OF NEUROLOGY, **17** : 211

**SERDARU M. - DIQUET B., LHERMITTE F.**(1982)

Generalised seizures and ampicillin

LANCET, **ii** : 617-618

**TAYLOR R., ARZE R., GOKARL R., STODDART J.C.** (1981)

Cephaloridine encephalopathy

BRITISH MEDICAL JOURNAL, **283** : 409-410

**TRUNET P., BOUVIER A.M., OTTERGEIN G., LEPRESLE E., LHOSTE F., RAPIN M.**(1982)

Encéphalopathies dues aux  $\beta$ -lactamines

LA NOUVELLE PRESSE MEDICALE, **11 (23)** : 1781 - 1784

**WHELTON A., CARTER G.G., GARTH M.A., DARWISH M.O., WALKER W.G.**(1971)

Carbenicillin induced acidosis and seizures

JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, **218** : 1942 - 1943

WU M.J., NARSETTE T.A., HUSSEY J.L., WEINSTEIN A. B., WEN S.F. (1978)

Cephalothin neurotoxicity in renal failure

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, **89** : 429

YOST R.L., LEE J.D., O'LEARY J.P. (1977)

Convulsion associated with sodium cefazolin : a case report

AMERICAN SURGERON, **43** : 417 - 420



## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>		p.18
<b>CHAPITRE I</b>		p.20
	<b>DONNEES DE LA LITTERATURE A PROPOS DES ENCEPHALOPATHIES LIEES AUX <math>\beta</math>-LACTAMINES</b>	
<b>1. LA FAMILLE DES <math>\beta</math>-LACTAMINES : RAPPELS</b>		p.20
1.1 Historique		p.20
1.1.1 Les pénicillines		p.20
1.1.2 Les céphalosporines		p.21
1.2 Structure chimique		p.21
1.3 Classification des $\beta$ -lactamines		p.21
<b>2. DONNEES DE LA LITTERATURE</b>		p.21
2.1 Pénicilline G		p.21
2.1.1 Voie intra-ventriculaire et intra-thécale		p.21
2.1.2 Voie systémique		p.23
2.2 Pénicillines semi-synthétiques		p.23
2.3 Les céphalosporines		p.24
2.3.1 Les céphalosporines de 1ère et 2ème générations		p.24
2.3.2 Céphalosporines de 3ème génération		p.25
2.3.3 Au total		p.25
<b>3. FACTEURS PREDISPOSANTS EVOQUES</b>		p.26
3.1 Dose et voie d'administration		p.26
3.2 Insuffisance rénale		p.28
3.3 Age		p.29
3.4 Altération de la barrière hémato-méningée		p.29
3.4.1 Circulation extra-corporelle		p.29
3.4.2 Lésions cérébrales pré-existantes		p.30
3.5 Inhibition compétitive du transport actif permettant la sortie des $\beta$ -lactamines du système nerveux central		p.30
3.6 Association avec des produits néphrotoxiques ou des produits qui abaissent le seuil épileptogène		p.32
3.7 En conclusion		p.32

<b>4.</b>	<b>CLINIQUE OBSERVEE EN GENERAL</b>	p.32
4.1	Voie intra-cérébrale	p.32
4.2	Voie systémique	p.33
<b>5.</b>	<b>DIAGNOSTIC</b>	p.33
5.1	Clinique	p.33
5.2	Electro-encéphalogramme	p.34
5.3	Dosage dans le liquide céphalo-rachidien	p.34
5.4	Dosage plasmatique	p.34
5.5	Scanner cérébral : diagnostic différentiel	p.35
<b>6.</b>	<b>PATHOGENIE</b>	p.35
6.1	Blocage de l'activité GABA	p.35
6.2	Structure chimique	p.36
<b>7.</b>	<b>TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE</b>	p.36
7.1	Prophylaxie	p.36
7.2	Traitements utilisés	p.38
7.2.1	A visée étiologique	p.38
7.2.2	A visée symptomatique	p.38
<b>CHAPITRE II</b>		p.39
	<b>CEFOTAXIME ET ENCEPHALOPATHIE</b>	
	<b>DONNEES DE LA LITTERATURE</b>	
<b>1.</b>	<b>HISTORIQUE ET STRUCTURE CHIMIQUE</b>	p.39
<b>2.</b>	<b>ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE</b>	p.40
<b>3.</b>	<b>PHARMACOCINETIQUE</b>	p.42
3.1	Liaison aux protéines	p.42
3.2	Pic plasmatique et taux résiduel	p.42
3.3	Diffusion	p.43
3.4	Elimination	p.44
3.5	Insuffisance rénale	p.44
3.6	Insuffisance hépatique	p.45
<b>4.</b>	<b>EFFETS SECONDAIRES</b>	p.45
4.1	Hématologiques	p.45
4.2	Hépatiques	p.46
4.3	Réactions locales - hypersensibilité	p.46
4.4	Digestives	p.46
4.5	Néphrotoxicité	p.47
4.6	Neurotoxicité	p.47

<b>5. TROIS CAS D'ENCEPHALOPATHIE SOUS CEFOTAXIME</b>	p.47
5.1 Premier cas (1987)	p.47
5.2 Deuxième cas (1989)	p.49
5.3 Troisième cas (1990)	p.51
<b>6. CONCLUSION</b>	p.52
<b>CHAPITRE III</b>	p.54
<b>DISCUSSION A PROPOS D'UN CAS</b>	
<b>1. PRESENTATION DU CAS</b>	p.54
1.1 Antécédents	p.54
1.2 Histoire de la maladie	p.55
1.3 Hospitalisation en Réanimation	p.57
1.3.1 Choix des antibiotiques	p.57
1.3.2 Evolution clinique au jour le jour	p.58
1.3.3 Résultats des sérologies. Examen clinique à la sortie	p.60
1.4 Evolution clinique, à court terme, dans le service de Neurologie	p.61
1.5 Ponctions lombaires et examens cliniques à distance	p.61
1.6 Examen clinique actuel par son médecin traitant	p.62
1.7 Au total	p.62
<b>2. DISCUSSION</b>	p.63
2.1 Topographie lésionnelle	p.63
2.1.1 Arguments cliniques	p.63
2.1.2 Arguments électrophysiologiques	p.64
2.1.3 Scanner cérébral	p.64
2.2 Troubles neurologiques liés à la méningite elle-même	p.64
2.2.1 Méningite bactérienne	p.64
2.2.2 Méningo-encéphalite	p.66
2.2.3 Thrombophlébite	p.66
2.3 Arguments en faveur d'une encéphalopathie liée au céfotaxime	p.67
2.3.1 Chronologie des événements	p.67
2.3.2 Vraisemblance de l'étiologie envisageable	p.67
2.3.3 Données de la littérature	p.69
2.3.3.1 Neurotoxicité	p.69
2.3.3.2 Facteurs prédisposants	p.70
2.3.4 Conclusion	p.70
2.4 Conclusion	p.71
<b>CONCLUSION</b>	p.72

<b>ANNEXES</b>	p.75
Tableau I	p.76
Tableau II	p.77
Tableau III	p.78
Tableau IV	p.79
Tableau V	p.80
Tableau V (suite)	p.81
Tableau VI	p.82
Tableau VII	p.83
Tableau VII (suite)	p.84
Tableau VIII	p.85
Tableau IX	p.86
Notice relative aux tableaux X, XI, XII et XIII	p.87
Tableau X	p.88
Tableau XI	p.89
Tableau XII	p.90
Tableau XIII	p.91
 <b>BIBLIOGRAPHIE</b>	 p.92
 <b>BIBLIOGRAPHIE CONCERNANT LES TABLEAUX III, IV et V</b>	 p.101
 <b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	 p.110

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si le je viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 92

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

MAGE (Evelyne). — Neurotoxicité du céfotaxime. Données de la littérature et discussion à propos d'un cas. — 110 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1995).

---

**RESUME :**

Toutes les béta lactamines peuvent être neurotoxiques, surtout s'il existe certains facteurs favorisants, notamment une insuffisance rénale.

Les troubles neurologiques observés sont disparates : troubles de la conscience, hallucinations, psychose, myoclonies ou convulsions, conduisant parfois à un état de mal épileptique.

Le céfotaxime, chef de file des céphalosporines de troisième génération, génère, lui aussi, de tels effets indésirables ; trois cas d'encéphalopathie sont effectivement rapportés dans la littérature, chez des patients insuffisants rénaux.

La possibilité d'un quatrième cas de neurotoxicité sous céfotaxime, chez un jeune patient de 24 ans, sans insuffisance rénale, est discutée et argumentée dans ce travail.

---

**MOTS-CLES :**

- Béta lactamines.
  - Céfotaxime.
  - Céphalosporines.
  - Encéphalopathie.
  - Neurotoxicité.
  - Pénicillines.
- 

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur DUMAS.  
Juges : Monsieur le Professeur MERLE.  
Monsieur le Professeur WEINBRECK.  
Monsieur le Docteur CHEVALLIER.  
Membre invité : Monsieur le Docteur LUBEAU.

---