

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Syndrome dyskinétique majeur induit par la ranitidine

A. FOUDDAH (1), J.-L. CANIVET (2), P. DAMAS (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons un cas de syndrome dyskinétique sévère constitué de myoclonies intenses associées à des mouvements choréiformes touchant respectivement la musculature de la face et des groupes musculaires des membres supérieurs. Ces mouvements anormaux surviennent dans un contexte d'état confusionnel avec hallucinations visuelles. Ce tableau neurologique apparaît brutalement chez un patient opéré d'un pontage aortocoronaire compliqué d'un arrêt cardiaque en postopératoire immédiat et d'une insuffisance rénale aiguë. Le syndrome dyskinétique est apparu après quelques jours d'administration intraveineuse de ranitidine dans le cadre d'une prophylaxie antiulcèreuse. Plusieurs étiologies ont été évoquées dans ce contexte particulier : myoclonies post-anoxiques, encéphalopathie métabolique, ... L'arrêt du traitement par anti-H₂ a entraîné, en l'espace de 48 heures, le retour à un état de conscience normal et la disparition des mouvements anormaux, confirmant dès lors l'origine iatrogène de la symptomatologie en relation avec l'administration de ranitidine.

Le patient, âgé de 72 ans, fait l'objet d'un bilan cardiologique à la suite d'une consultation préopératoire en vue d'une chirurgie ophtalmique. Ce bilan révèle une maladie tritronculaire sévère demeurée jusqu'ici asymptomatique. Après consultation multidisciplinaire, une revascularisation coronaire chirurgicale est programmée préalablement à la chirurgie ophtalmique. On ne relève par ailleurs aucun antécédent neurologique significatif.

Le patient est dès lors admis à l'Unité de Soins Intensifs à l'issue d'un triple pontage aortocoronaire qui sera compliqué peu après l'admission, par un arrêt cardiaque dû à la thrombose aiguë du greffon veineux destiné à la coronaire droite. Une activité cardiaque efficace sera restaurée après vingt minutes de réanimation à l'issue de laquelle le patient est réadmis d'urgence en salle d'opération pour réfection du pontage incriminé.

Les suites opératoires ont encore été marquées par diverses complications :

- une insuffisance rénale oligo-anurique prise en charge par hémofiltration veino-veineuse continue (HFVVC) avec 36 litres d'échange par jour (clairance de la créatinine évaluée à 25 ml/min);
- une détresse respiratoire aiguë sur hemothorax qui nécessitera un drainage complémentaire et le maintien en ventilation mécanique;

SEVERE DYSKINETIC SYNDROME INDUCED BY RANITIDINE

SUMMARY : We report a case of severe dyskinetic syndrome, consisting of intense myoclonia movements, associated with choreiform activity involving the face and upper extremities. The abnormal movements occurred in a patient with confusion and visual hallucinations. This syndrome had an abrupt onset in a patient recovering from coronary artery bypass surgery complicated by an early post-operative cardiac arrest and acute renal failure. Dyskinesia appeared several days after intravenous administration of ranitidine for stress ulcer prophylaxis. Several etiologies were raised in this case among which were post-anoxic myoclonia and metabolic encephalopathy. Cessation of histamine receptor blocker therapy for 48 hours was associated with return of normal cognitive function and disappearance of abnormal movements. This confirmed the iatrogenic nature of the syndrome related to administration of ranitidine.

KEYWORDS : Dyskinetic syndrome - Myoclonia - Chorea - Ranitidine

- une fibrillation auriculaire réduite par cardioversion.

Dans ce contexte de défaillance multisystémique, une prophylaxie anti-ulcère "de stress" est prescrite sous la forme de ranitidine (Zantac®) en deux administrations intraveineuses de 50 mg par jour. L'évolution neurologique initiale sera favorable; le patient retrouve un état de conscience normal à l'arrêt de la sédation après 48 heures de ventilation mécanique. Il ne présente aucun déficit focalisé. A partir du sixième jour d'administration (et donc du sixième jour post-arrêt cardiaque), le patient alors extubé et en ventilation spontanée, présente des épisodes récurrents de myoclonies intéressant les groupes musculaires de la face, de la langue et de la racine des membres supérieurs. Ces secousses s'accompagnent de mouvements choréothétiques des membres supérieurs.

L'état de conscience du patient est conservé, y compris durant les épisodes dyskinétiques. On note cependant un état confusionnel accompagné d'hallucinations visuelles. L'examen neurologique s'avérera non contributif; il n'y a, en particulier, aucun déficit sensitif ou moteur focalisé ni aucun syndrome méningé. Il n'y a ni fièvre, ni syndrome septique clinique. On note cependant une leucocytose neutrophile à 18.000 GB/mm³ associée à une CRP à 75 mg/l. Les hémocultures réalisées demeureront négatives. La biologie est sans particularité : natrémie oscillant entre 137 et 144 mEq/l, glycémie entre 1,7 et 2,3 g/l, calcémie entre 1,9 et 2,2 mmol/l. Le taux d'urée est maintenu inférieur à 1,1 g/l par l'HFVVC. Il n'y

(1) Aspirant spécialiste en Anesthésie-Réanimation.
(2) Chef de Clinique associé, (3) Chef de Service, Université de Liège, Service des Soins Intensifs Généraux.

a aucun signe biologique et/ou clinique d'insuffisance hépatique. Le statut cardio-pulmonaire est bien stabilisé avec en particulier une saturation artérielle en oxygène ≥ 95 %.

Les examens complémentaires suivants sont réalisés :

- électroencéphalogramme qui ne témoignera que d'une encéphalopathie diffuse sévère en l'absence de toute activité paroxystique;
- scanner cérébral qui s'avérera parfaitement normal;
- ponction lombaire, elle aussi normale tant au plan biologique (glycorachie à 0,9 g/l, protéinorachie à 175 mg/l) que des éléments figurés (0 GB pour 2 GR).

Plusieurs diagnostics seront évoqués et sont discutés ci-dessous.

L'hypothèse de myoclonies postanoxiques sera initialement retenue; un traitement à base de clonazépam (Rivotril®), et piracétam (Nootropil®) 18 g par jour restera cependant sans résultat. Nous évoquerons donc la possibilité d'une étiologie médicamenteuse, incriminant la ranitidine. Au troisième jour d'arrêt de l'anti-H₂, l'état confusionnel s'est nettement amendé et on note la disparition définitive tant des mouvements anormaux que des phénomènes hallucinatoires.

L'évolution générale sera favorable avec la stabilisation des fonctions cardio-pulmonaires et la normalisation progressive et complète de la fonction rénale. Le patient quittera l'Unité de Soins intensifs après 17 jours d'évolution et quittera l'hôpital une semaine plus tard, en bon état général, indemne de toute symptomatologie neurologique.

DISCUSSION

Un impact potentiellement négatif de la ranitidine sur le comportement et les fonctions cognitives est bien documenté (1, 2). A notre connaissance, seulement quelques cas de mouvements anormaux associés à un traitement par ranitidine ont été rapportés dans la littérature jusqu'à présent (3-6).

Ces mouvements anormaux consistent en dystonies, dyskinésies et chorée. Les deux cas rapportés par Davis et coll. (3) et Wilson et coll. (4) sont particulièrement démonstratifs dans la mesure où les auteurs décrivent l'apparition de mouvements anormaux à l'initiation d'un traitement par ranitidine, leur disparition à l'arrêt du traitement, cette même séquence se renouvelant lors d'une administration ultérieure inopinée.

Ce petit collectif de patients (le cas que nous rapportons et les cas déjà publiés) incite à discuter deux problèmes particuliers :

- a) le diagnostic différentiel de la survenue aiguë de mouvements anormaux chez un patient *a priori* indemne d'affection neurologique et ce plus particulièrement dans le cadre complexe et multifactoriel d'une pathologie de réanimation;
- b) le rôle plus spécifique des anti-H₂ dans la genèse des dystonies et dyskinésies aiguës.

La survenue aiguë de mouvements anormaux chez un patient en réanimation conduit à un diagnostic différentiel dont les principaux éléments sont repris ci-dessous.

- *L'état de mal épileptique* (EDME) consiste soit en crises tonico-cloniques convulsives (généralisées ou partielles) s'accompagnant d'une perte de l'état de conscience, soit en crises partielles non convulsives sensitivomotrices pouvant conduire à des automatismes stéréotypés, à une aphasic isolée. Dans le premier cas, la symptomatologie peut être beaucoup plus frustre chez le patient en réanimation lorsqu'elle se surimpose à une altération préalable de la vigilance. Dans le second cas, l'état de conscience est habituellement conservé à l'exception du petit mal absence. Ces manifestations peuvent survenir chez un épileptique connu, ou de manière inaugurelle, soit à la faveur d'une affection cérébrale aiguë focale, soit à la faveur d'une dysfonction cérébrale aiguë diffuse liée soit à un trouble métabolique (hypoglycémie, hypoxie, ...), soit à une médication épileptogène (pénicilline, théophylline, ...) ou à un syndrome de sevrage (alcool, benzodiazépine, ...). Dans tous les cas, l'électroencéphalogramme constitue la clef du diagnostic. Chez le patient qui nous occupe, l'électroencéphalogramme a permis de démontrer l'absence de tout phénomène épileptique durant les phases d'activité motrice anormale.

- *Des myoclonies postanoxiques* peuvent survenir au décours soit immédiat soit différé d'un arrêt cardio-pulmonaire (7). La symptomatologie motrice à type de myoclonies multifocales et asynchrones (syndrome de Lance-Adams) survient chez un patient dont l'état de conscience est conservé; l'électroencéphalogramme démontre l'absence de paroxysme.

Si nous avions initialement retenu cette hypothèse au vu du contexte clinique, l'évolution ultérieure (choréoathétose, aggravation de la confusion et des hallucinations) et la non-réponse au traitement nous la feront abandonner.

- *Une encéphalopathie dysmétabolique* peut résulter de divers troubles hydro-électrolytiques

(osmolarité, natrémie, calcémie), glucidique, urémique, ... et peut s'accompagner d'activité motrice anormale (l'astérixis est, par exemple, caractéristique de l'encéphalopathie hépatique).

Dans le cas qui nous occupe, aucune perturbation métabolique sévère n'a pu être retenue, l'hémofiltration permettant un contrôle optimal et sans fluctuation aiguë de l'osmolarité, de l'urémie et du bilan hydro-électrolytique.

- *Une étiologie infectieuse neurologique* (abcès cérébraux, encéphalite, méningite) ou *diffuse, l'encéphalopathie septique* peuvent s'accompagner de mouvements anormaux épileptiques ou non.

Dans le cas qui nous occupe aucun argument clinique, électroencéphalographique, d'imagerie (scanner cérébral), ni la ponction lombaire n'apporteront d'éléments à l'appui de cette hypothèse.

- *Les états de delirium* fréquents en réanimation ont une étiologie multifactorielle impliquant notamment des phénomènes environnementaux (perte du rythme nycthéméral), psychologiques et médicamenteux (8). Le trouble est essentiellement comportemental (agitation ou hypo-activité) associé à des troubles cognitifs majeurs alternant avec des phases de lucidité.

Ce syndrome ne s'accompagne toutefois pas d'activité motrice stéréotypée.

- *Les dyskinésies, dystonies et chorée d'origine médicamenteuse.*

Le chef de file en est la dystonie essentiellement cervico-faciale induite par les neuroleptiques (halopéridol, phénothiazines). D'autres médicaments dont certaines sont peu utilisées en soins intensifs (tricycliques, levodopa, ...) et d'autres largement prescrites (anti-H₂) sont responsables de la survenue de mouvements anormaux.

Dans tous les cas, l'arrêt (ou la réduction de posologie) du médicament incriminé amène la rétrocession rapide de la symptomatologie qui constitue, du même coup, l'argument diagnostique principal. Dans le cas qui nous occupe ainsi que dans les quatre autres cas de la littérature, l'arrêt de la ranitidine a entraîné la disparition quasi immédiate de la symptomatologie neurologique.

La ranitidine et les anti-H₂ en général sont susceptibles d'induire une pathologie neurologique iatrogène tant chez le patient en salle de réanimation qu'en pratique médicale générale.

Les perturbations neurologiques les plus fréquemment induites par les anti-H₂ sont les altérations de la vigilance (somnolence, état

stuporeux, ...), des fonctions cognitives (trouble de la perception, hallucination, cohérence de la pensée) et des troubles de l'humeur (1). Outre l'impact spécifique du médicament, il convient de considérer l'altération (due à l'inhibition du cytochrome P450 par l'anti-H₂) des processus de métabolisation de médications à effet psychotrope (benzodiazépines, ...) administrées concomitamment.

La survenue de mouvements anormaux est une éventualité nettement moins souvent décrite, dont l'incidence est probablement sous-évaluée particulièrement dans le contexte multifactoriel d'une pathologie de réanimation.

Ces mouvements anormaux consistent en dystonie (posture anormale), dyskinésie (secousses, mouvements répétitifs, myoclonies multifocales asymétriques) et choréoathétose (mouvement lent d'enroulement des membres supérieurs).

Tant la cimétidine que la ranitidine traversent la barrière hémato-encéphalique; la toxicité paraît liée aux taux sériques obtenus. Les facteurs de risques de la toxicité neurologique sont l'âge et la dysfonction hépatique et/ou rénale. Les doses administrées doivent donc être adaptées à la fonction rénale, ce qui dans le cas d'un patient en salle de réanimation, impose le calcul de la clairance de la créatinine.

La situation est encore compliquée chez le patient soumis à des techniques d'épuration extrarénale. L'hémofiltration continue (technique utilisée chez notre patient) permet une clairance significative de la ranitidine dont les caractéristiques pharmacocinétiques en cas d'épuration extrarénale sont décrites dans la littérature (9, 10).

La physiopathologie de ces mouvements est peu comprise; le tableau évoque un syndrome de type extrapyramidal. On a dès lors évoqué la possibilité d'une action directe au niveau des récepteurs cholinergiques et dopaminergiques du système nerveux central. Il est également possible qu'un effet sur des récepteurs H₂ cérébraux puisse être impliqué (3-6).

Le diagnostic repose sur l'exclusion de phénomènes épileptiques (EEG), dysmétaboliques et septiques. Un contexte de vigilance conservée avec confusion et hallucinations peut être évocateur. Les syndromes de myoclonies post-anoxiques et d'état de mal partiel non convulsif constituent probablement les principales difficultés diagnostiques. La disparition rapide de la symptomatologie à l'arrêt de la médication incriminée apporte un argument très convaincant en même temps que la guérison.

En conclusion, il convient d'envisager une étiologie médicamenteuse lors de la survenue aiguë de mouvements anormaux chez un patient traité par anti-H₂. Cette observation n'est évidemment pas spécifique au patient en salle de réanimation. Un tableau similaire est susceptible de se développer chez un patient âgé traité par anti-H₂ et développant incidemment une altération de la fonction rénale dans le cadre d'une déshydratation ou d'un adénome prostatique. Ce type de complication est toutefois susceptible d'être rencontré plus particulièrement dans un service de réanimation où des patients âgés présentant un certain degré de dysfonction hépatique et/ou rénale peuvent être soumis à un tel traitement dans le cadre d'une prophylaxie anti "ulcère de stress" (11). Cette observation invite par ailleurs à une prescription selective d'un traitement à visée purement prophylactique non dépourvu d'effets secondaires. Une telle approche devrait conduire à un usage sélectif des anti-H₂ en réanimation (11, 12), d'autant que des schémas thérapeutiques alternatifs, efficaces et pratiquement dépourvus d'effets secondaires (sucralfate) sont disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schroeder JA, Wolfe WM, Thomas MH, et al.— The effect of intravenous ranitidine and metoclopramide on behavior, cognitive function, and affect. *Anesth Analg*, 1994, **78**, 359-364.
2. Giovannini M., Bourliere M, Laugier R, et al.— Neuro-psychiatric effects of ranitidine. A propos of 2 cases. *Ann Gastroenterol Hepatol*, 1987, **23**, 281.
3. Davis BJ, Granner MA, Rodnitzky RL.— Ranitidine-induced cranial dystonia. *Clin Neuropharmacol*, 1994, **17**, 489-491.
4. Wilson LB, Woodward AM, Ferrara JJ.— An acute dystonic reaction with long-term use of ranitidine in an intensive care unit patient. *J La State Med Soc*, 1997, **149**, 36-38.
5. Lehmann AB.— Reversible chorea due to ranitidine and cimetidine. *Lancet*, 1988, **8603**, 158.
6. Kapur V, Barber KR, Peddireddy R.— Ranitidine-induced acute dystonia. *Am J Emerg Med*, 1999, **17**, 258-260.
7. Harper SJ, Wilkes RG.— Posthypoxic myoclonus (the Lance-Adams syndrome) in the intensive care unit. *Anaesthesia*, 1991, **46**, 199-201.
8. Grossman S, Labedzki D, Butcher R, et al.— Definition and management of anxiety, agitation, and confusion in ICUs. *Nursingconnections*, 1996, **9**, 49-55.
9. Gladziwa U, Krishna DR, Klotz U, et al.— Pharmacokinetics of ranitidine in patients undergoing haemofiltration. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988, **35**, 427-430.
10. Bickley SK.— Drug dosing during continuous arteriovenous hemofiltration. *Clin Pharm*, 1988, **7**, 198-206.
11. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al.— Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA*, 1996, **275**, 308-314.
12. Erstad BL, Camamo JM, Miller MJ, et al.— Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center. *Crit Care Med*, 1997, **25**, 1678-1684.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Pierre Damas, Service des Soins Intensifs généraux, CHU sart Tilman, 4000 Liège.