



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication brève

Un cas de syndrome de Hoigné lors d'une injection intraveineuse de ceftriaxone

Hoigne syndrome following an intravenous injection of ceftriaxone: A case report

A. Landais^{a,*}, N. Marty^a, D. Bessis^b, M. Pages^a, J.-M. Blard^a

^a Service de neurologie A, CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier, France

^b Service de dermatologie, CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Syndrome de Hoigné
Ceftriaxone
Allergie

Keywords:
Hoigne's syndrome
Ceftriaxone
Allergy

RÉSUMÉ

Introduction. – Le syndrome de Hoigné est une complication classique des injections intramusculaires de procaine pénicilline caractérisée par la survenue de manifestations aiguës essentiellement psychosensorielles.

Observation. – Nous rapportons la survenue d'un syndrome de Hoigné au décours immédiat d'une injection intraveineuse de ceftriaxone; il s'agit à notre connaissance du premier cas décrit avec cet antibiotique.

Discussion. – Nous discutons les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ce syndrome. Il importe de garder à l'esprit les manifestations cliniques du syndrome de Hoigné, qui pourraient être confondues avec des manifestations de type allergique, alors qu'elles n'interdisent pas la reprise ultérieure du traitement.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

ABSTRACT

Introduction. – Hoigne's syndrome is characterized by the development of acute clinical manifestations which are mainly psycho-sensorial. Classically, these features immediately follow the injection of procaine penicillin G.

Case report. – We report a 59-year-old man who presented with psycho-organic manifestations that occurred just after the intravenous injection of ceftriaxone; to our knowledge, this is the first case of Hoigne's syndrome reported after an injection of this antibiotic.

Conclusion. – The pathophysiologic basis of this syndrome is still unknown. It is important to keep in mind its clinical characteristics, which may mimic immuno-allergic symptoms. It should be differentiated from anaphylactic manifestations because Hoigne's syndrome allows the continuation of the treatment.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

1. Introduction

Le syndrome de Hoigné [1] correspond à une réaction générale avec manifestations psycho-organiques survenant dans les secondes ou minutes suivant une injection de procaine pénicilline en suspension aqueuse. Ce syndrome a été décrit pour la première fois par Batchelor et al. [2] en 1951 chez huit patients en cours de traitement pour une syphilis, mais le terme de syndrome de Hoigné est consacré depuis 1962. L'individualisation d'une telle réaction est

importante car il ne s'agit pas d'un accident immuno-allergique interdisant l'emploi ultérieur du traitement en cours. Nous rapportons l'observation d'un patient ayant développé les signes d'un syndrome de Hoigné lors d'une injection intraveineuse directe de ceftriaxone prescrite dans le traitement d'un abcès cérébral.

2. Observation

Un homme de 59 ans était hospitalisé pour céphalées fébriles associées à des troubles phasiques et confusionnels. Le bilan permettait de découvrir un abcès cérébral temporal gauche. En relais d'une antibiothérapie associant fosfomycine (4 g/j pendant deux jours prescrits au tout début du traitement en intraveineux), céfotaxime (4 g/j pendant 20 jours en intraveineux) et métronidazole

* Auteur correspondant. Service de neurologie, CHU de Pointe-à-Pitre, route de Chauvel, 97139 Abymes, Guadeloupe.

Adresse e-mail : landais-anne@voila.fr (A. Landais).

(1500 mg/j pendant 20 jours en intraveineux), un traitement par ceftriaxone à la posologie de 2 g/j en intraveineux était débuté. La fonction rénale était normale avec une clairance de la créatinine estimée à 104 mL/min. Le patient n'avait pas d'antécédent notable en dehors d'une hypertension artérielle traitée par lisinopril (20 mg/j). En particulier, il n'avait jamais présenté aucun antécédent psychiatrique. Les autres traitements associés par ailleurs durant toute l'hospitalisation comprenaient : énoxiparine sodique 40 mg/j en sous-cutané et pantoprazole 40 mg/j par voie orale.

Lors de la première injection intraveineuse de ceftriaxone (faite en quelques secondes), le patient présentait une sensation brutale de mort imminente avec anxiété majeure, nausées, céphalées, sensation d'étouffement, d'oppression thoracique ; ces signes régressaient en dix minutes avec un retour à l'état antérieur sans séquelles. Ses propos trahissaient une angoisse importante : « je me sentais partir », « j'avais l'impression que j'allais mourir », « je n'arrivais plus à respirer », « j'étais paniqué ». La pression artérielle était de 160/80 mmHg, on notait une légère tachycardie (95 battements par minute). On notait un érythème des bras et du torse mais cet érythème modéré était en fait ancien et persistait après l'hospitalisation. L'examen dermatologique par un spécialiste ne retrouva pas d'élément en faveur d'une réaction cutanée allergique. Un malaise identique mais de durée plus brève était observé six jours après lors d'une injection intraveineuse de ceftriaxone pratiquée en 20 minutes. Quand l'injection était réalisée sur une heure, on ne notait pas de semblables manifestations. Le traitement antibiotique était ensuite poursuivi pendant trois mois en intramusculaire sans aucune nouvelle réaction anormale.

L'évolution était favorable, mais dans les mois qui suivirent, le patient souffrait de troubles dépressifs (peut-être secondaires au handicap lié aux graves séquelles mnésiques de cet abcès temporal), nécessitant la mise en route d'un traitement spécifique. Cette observation était rapportée au centre régional de pharmacovigilance. L'imputabilité intrinsèque était vraisemblable pour la ceftriaxone (I3), alors qu'elle était douteuse (I1) pour tous les autres traitements.

3. Discussion

Les signes cliniques observés chez ce patient ont été décrits en 1962 sous le nom de syndrome de Hoigné. La survenue de ce syndrome a été décrite initialement lors d'injection intramusculaire ou intraveineuse de pénicilline procaine avec un début immédiat dans les secondes qui suivent le début de l'injection. La résolution est généralement rapide en cinq à trente minutes avec souvent une sensation de fatigue. Les manifestations psychiatriques sont au premier plan [3]. L'anxiété est généralement intense, avec peur panique, sensation de mort imminente (« *angor animi* », Batchelor [2]), agitation psychomotrice, confusion, parfois sensation de désintégration ou de dépersonnalisation [4]. Des hallucinations sont fréquentes : il peut s'agir d'hallucinations auditives élémentaires (sons de cloches, bruits plus ou moins étranges et inquiétants) ou plus élaborées : (voix humaines, airs de musique, etc.). Des manifestations visuelles élémentaires ou très élaborées peuvent être observées, comme dans le cas de cette patiente décrite par Tompsett [5] qui voyait une girafe verte sautant sur son lit. Des hallucinations olfactives, gustatives, sensorielles sont possibles. Des palpitations et une impression de pesanteur thoracique sont fréquentes, et il existe généralement une poussée hypertensive et une tachycardie, ce qui distingue le syndrome de Hoigné d'un choc anaphylactique. Convulsions et pertes de connaissance sont exceptionnelles [6].

L'évolution pourrait se faire vers la persistance d'une psychose aiguë, d'un délire, ou vers une névrose conversive, un syndrome hypochondriaque [4]. Certains auteurs recommandent un soutien psychiatrique systématique au décours du syndrome de Hoigné [7]. On note une fréquence six fois plus élevée chez l'homme que chez la femme [3]. Cela pourrait être lié à un biais de recrutement, ou à un biais de pathologie (i.e. syphilis).

Les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome sont mal connus. Pour certains, l'origine du syndrome serait identique à celle des chocs observés lors d'une injection intraveineuse accidentelle de produits insolubles ou colloïdaux. Les premiers cas de syndrome de Hoigné ont été décrits après injection de procaine pénicilline. La répétition des injections intramusculaires induirait la formation d'un tissu de granulation richement vascularisé imposant l'injection sous une forte pression et favorisant le passage de procaine pénicilline dans le flux sanguin veineux [8]. Plaidant en faveur de cette hypothèse, trois cas de syndromes de Hoigné au cours d'injections malencontreuses de procaine pénicilline G dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse ont été rapportés. En revanche, chez ces mêmes patients, les injections ultérieures intramusculaires ne s'accompagnèrent d'aucun incident [9], comme dans notre observation. Certains évoquent un rôle toxique direct de la procaine, en raison du fait que 6 % de la procaine ne serait pas lié à la pénicilline G dans une telle suspension [9]. La procaine, comme la pénicilline G, ont été utilisées pour créer des modèles animaux d'épileptogénèse en raison de leur effet pro-convulsivant direct. Cet effet pourrait-il être à l'origine des manifestations observées au cours du syndrome de Hoigné ? L'hypothèse mérite d'être soulevée. Cependant, dans notre observation, le patient n'avait pas reçu de procaine. On peut donc évoquer une toxicité directe de la ceftriaxone lors d'une injection intraveineuse rapide.

Une autre hypothèse concernant la pathogénie des symptômes psychiatriques développés lors d'une « réaction psychotique immédiate non allergique à la procaine pénicilline » (autre dénomination du syndrome de Hoigné) serait celle d'un embrasement (*kindling*) des structures limbiques induit par la procaine [10]. Le *kindling* est le nom donné au processus entraînant une baisse progressive du seuil critique lors de stimulations électriques infra-convulsives répétées du cerveau d'un animal. Les animaux ainsi traités présentent au bout de quelques semaines des crises convulsives non seulement en réponse à une stimulation subliminale, mais aussi des crises spontanées. Il existe aussi des *kindlings* chimiques. En faveur de cette hypothèse dans le cadre du syndrome de Hoigné, plaiderait le fait que les symptômes se développent le plus souvent après des injections répétées du médicament sont similaires à ceux observés lors des crises touchant le système temporo-limbique (anxiété, anomalies de la perception, hyperactivité sympathique). Ils évoquent aussi les complications neuropsychiatriques (sommolence, rares épisodes neuropsychiques) suivant l'usage répété d'autres anesthésiques locaux (lidocaïne, cocaïne) [11]. La pénicilline, second composé injecté, pourrait contribuer au développement d'un embrasement par ses propriétés d'antagoniste de la transmission gabaergique. Dans notre observation, cette hypothèse du *kindling* induit par la procaine ne peut être retenue dans la mesure où le patient n'avait pas reçu ce médicament (il avait été traité pendant 20 jours par l'association de trois puis deux antibiotiques pour lesquels il n'a pas été décrit d'effet inducteur d'embrasement). Comme il s'agissait de la première injection, et que le patient n'avait pas reçu de procaine, on peut soutenir l'idée que l'injection intraveineuse rapide de ceftriaxone est responsable d'une toxicité cérébrale directe, comme cela a déjà été décrit avec de nombreux antibiotiques.

On retrouve dans la littérature plusieurs observations de syndrome de Hoigné après injection de différentes substances : lidocaïne, gentamycine, clarythromycine, céfuroxime, amoxicilline, céfoxitine, benzathine-pénicilline [12,13]. À notre

connaissance, nous rapportons le premier cas décrit après injection de ceftriaxone. Les publications mentionnent rarement les autres symptômes de la pathologie principale pour laquelle le patient était traité. Or il est possible que cette pathologie joue un rôle dans la pathogénie du syndrome de Hoigné. Dans l'article de Zdziarski [13], la benzylpénicilline, la gentamycine, la clarythromycine, le céfuroxime étaient utilisés pour traiter des infections bactériennes sévères; dans un cas, la lidocaïne était prescrite en intraveineux chez un patient souffrant d'un diabète et d'un infarctus myocardique, dans un autre cas localement pour une anesthésie locale chez un patient souffrant d'une hépatite chronique. L'existence d'une affection sévère ou d'une pathologie cérébrale organique, comme dans notre observation, pourrait constituer un facteur participant à la genèse du syndrome de Hoigné. Un abcès cérébral est, en lui-même, une lésion épileptogène. Chez notre patient, la localisation temporelle interne de l'abcès cérébral plaide en faveur d'un mécanisme de type « critique » au niveau des structures limbiques, même si l'on comprend mal le lien entre l'injection et le début immédiat des manifestations à son décours. Le mécanisme physiopathogénique principal dans la genèse du syndrome de Hoigné nous paraît en effet la survenue de crises comitiales partielles intéressant les structures temporelles internes, comitiales induites par l'injection médicamenteuse. Cependant, les manifestations observées lors de crises temporelles internes sont plus variées et nombreuses que celles observées lors du syndrome de Hoigné: le patient présente souvent initialement des prodromes (aura avec sensation de chaleur ou sensation épigastrique, impression d'étrangeté, de déjà vu, déjà vécu. . .), avec arrêt d'activité en début de crise, automatismes oro-alimentaires (mâchonnement, salivation, purléchage), automatismes gestuels (activité de grattage, frottement, déboutonnage, activité de recherche), troubles phasiques et automatismes verbaux, désorientation temporo-spatiale postcritique, amnésie de la crise de la part du sujet.

Par ailleurs, on peut noter que la plupart des cas rapportés sont originaires d'Europe de l'Est (Pologne, Allemagne). Un des mécanismes pourrait-il être également un problème technique lié à la technique de fabrication, une impureté ?

4. Conclusion

Même si les mécanismes physiopathologiques du syndrome de Hoigné sont mal connus, il convient d'en garder à l'esprit les manifestations cliniques, qui peuvent être confondues avec des manifestations de type allergique. La distinction est importante, dans la mesure où la survenue du syndrome de Hoigné n'interdit pas la reprise ultérieure du traitement [10].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Hoigné R, Schock K. Anaphylaktischer schock und akute nicht allergische reaktionen nach procain-penicillin. *Schweiz Med Wochenschr* 1959;89:1350–5.
- [2] Batchelor RC, Horne GD, Rogerson HL. An unusual reaction to procaine penicillin in aqueous suspension. *Lancet* 1951;2:195–8.
- [3] Schreiber W, Krieg JC. Hoigne syndrome. Case report and current literature review. *Nervenarzt* 2001;72:546–8.
- [4] Menke HE, Pepplinkhuizen L. Acute non-allergic reactions to aqueous procaine penicillin. *Lancet* 1974;11:723–4.
- [5] Tompsett R. Pseudo-anaphylactic reactions to procaine penicillin G. *Arch Intern Med* 1967;120:565–7.
- [6] Shoval AR. Severe immediate constitutional reactions to penicillin. *J Am Med Assoc* 1953;152:1430–1.
- [7] Blonska-Rudny J. Hoigne syndrome and psychopathological issues. *Psychiatr Pol* 1994;28:627–33.
- [8] Manten A. Antibiotic drugs. Side effects of drugs, vol. 7. Amsterdam: Excerpta Medica; 1972, p. 335–40.
- [9] Galpin JE, Chow AW, Joshikawa TT, Guze LB. Pseudo-anaphylactic reactions from inadvertent infusion of procaine penicillin G. *Ann Intern Med* 1974;81:358–9.
- [10] Araskiewicz A, Rybakowski JK. Hoigne syndrome: a procaine-induced limbic kindling. *Med Hypotheses* 1994;42:261–4.
- [11] Dry J, Leynadier F, Damecour C, Pradalier A. Réaction pseudo-anaphylactique à la procaine pénicilline G. *Nouv Presse Med* 1976;5:1401–3.
- [12] Rockney R. A variant of Hoigne's syndrome following intramuscular cefoxitin sodium. *Am J Dis Child* 1987;141:475–6.
- [13] Zdziarski P. Hoigne syndrome as an acute non-allergic reaction to different drugs: case reports. *Pol Merkuriusz Lek* 2001;10:453–5.