



Le syndrome malin des neuroleptiques

The neuroleptic malignant syndrome

المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان

M. Kadiri, F. Laaboudi, A. Belhachmi, S. Gassim, J. Mehssani, M.Z. Bichra

الملخص :

مقدمة : هي إحدى المضاعفات الخطيرة التي يمكن حدوثها في أي وقت خلال فترة العلاج بمضادات الذهان. ويقدر انتشاره بـ 0.01% - 0.02% لدى المرضى تحت مضادات الذهان.

حالة سريرية : مريض يبلغ من العمر 19 عاما يعالج في قسم الطب النفسي من اضطراب فصامي الشكل ويتناول دواء مكونا من هالوبيريدول 15 مغ / يوم وكلوربرومازين 200 يوم مغ / يوم. خمسة عشر يوما بعد دخوله المستشفى بدأت عدة أعراض تظهر تدريجيا على المريض: تصلب عام في العضلات، تعب وصعوبة في المشي في إطار من الارتباك العقلي وارتفاع الحرارة إلى 38.5 درجة. قياس مادة الفسفوكرياتين كيناز في الدم أظهر ارتفاعا يساوي 2396 وحدة دولية / لتر. إزاء هذه الصورة السريرية، تم تشخيص المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان وأيضا توقيف جميع مضادات الذهان؛ ووضع المريض تحت عقار ديازيبام مع إمهامة ضخمة وإشراف سريري دقيق. كان التطور السريري والبيولوجي إيجابيا، وتم علاج المريض لاحقا بعقار الأولانزابين.

مناقشة : كان المريض صغير السن. حدثت المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان بعد أسبوعين من بدء استعمال العلاج المضاد للذهان المكون من هالوبيريدول (15 مغ / يوم) وكلوربرومازين (200 مغ / يوم). اقتصرَت الصورة السريرية على صلابة عامة في العضلات، تعب وصعوبة في المشي في إطار من الارتباك العقلي وارتفاع في درجة الحرارة (38.5 درجة) وارتفاع معدل الفسفوكرياتين كيناز في الدم (2396 وحدة دولية / لتر). وقف الدواء المسبب للإضطراب، تصحيح اضطرابات السوائل والعلاج بالبنزوديازيبين أدى إلى تطور إيجابي خلال أسبوعين.

الخلاصة : يجب على كل ممارس للطب أن يشك في وجود المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان عند ارتفاع الحرارة غير المبرر لمريض يعالج بمضادات الذهان. الوقف الفوري لمضادات الذهان والتدابير العامة للإنعاش تشكل الدعامة الأساسية للعلاج.

كلمات البحث : المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان، ارتفاع الحرارة، فسفوكرياتين كيناز.

Résumé :

Introduction : C'est l'une des complications graves qui peut survenir à tout moment au cours du traitement par les neuroleptiques. Sa prévalence est estimée à 0,01% - 0,02% chez les patients sous neuroleptiques.

Cas clinique : Patient âgé de 19 ans hospitalisé en psychiatrie pour un trouble schizophréniforme et mis sous halopéridol 15 mg/jour et chlorpromazine 200 mg/jour. Quinze jours après son admission, il a présenté progressivement: une rigidité musculaire généralisée, une difficulté à la marche et une fatigabilité. Le tout évoluant dans un contexte confusionnel et d'hyperthermie à 38,5°C. Le dosage de la CPK était à 2396 UI/l. Devant ce tableau clinique, le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques a été posé le traitement neuroleptique fut arrêté et la patient mis sous diazépam avec une réhydratation massive suivie d'une surveillance clinique stricte. L'évolution clinique et biologique favorable, il a fût mis sous Olanzapine.

Discussion : Le syndrome neuroleptique malin est survenu chez un jeune, deux semaines suivant l'introduction d'un traitement neuroleptique à base d'halopéridol (15 mg/jour) et de chlorpromazine (200 mg/jour). Le tableau clinique s'est limité à une rigidité musculaire généralisée, une confusion mentale, une hyperthermie à 38,5 et élévation de la CPK (2396 UI/l). L'arrêt du traitement en cause, la correction des désordres hydro-électrolytiques et la prescription d'une benzodiazépine permis une évolution favorable deux semaines plus tard.

Conclusion : Tout praticien doit suspecter un syndrome malin des neuroleptiques devant une hyperthermie inexpliquée chez un patient sous neuroleptique. L'arrêt immédiat du traitement neuroleptique ainsi que les mesures générales de réanimation constituent la base du traitement.

Mots clés : syndrome malin des neuroleptiques ; hyperthermie ; CPK (créatine phosphokinase)

Abstract :

Introduction : This is one of the serious complications that can occur at any time during treatment with neuroleptics. Its prevalence is estimated at 0.01% - 0.02% in patients treated with neuroleptics.

Clinical case: Patient aged 19 years hospitalized in psychiatry for schizophreniform disorder and put on haloperidol 15 mg / day chlorpromazine 200 mg / day. Fifteen days after admission, he showed gradually: generalized muscle rigidity, difficulty walking and fatigability. All operating in a context of confusion and hyperthermia at 38.5° C. determination of CPK was 2396 IU / l. Given this clinical picture, the diagnosis of neuroleptic malignant syndrome was made and the neuroleptic treatment was stopped and the patient put under massive diazepam with rehydration and strict clinical supervision. The clinical and biological evolution was favorable, and he was put under Olanzapine.

Discussion : The patient was young. Neuroleptic malignant syndrome occurred two weeks after the introduction of neuroleptic treatment with haloperidol (15 mg / day) and chlorpromazine (200 mg / day). The clinical picture is limited to generalized muscle rigidity, confusion, hyperthermia at 38.5 and elevated CPK (2396 UI / l). Stopping the treatment in question, correction of fluid and electrolyte disorders and prescription of a benzodiazepine conduct to a favorable evolution two weeks later.

Conclusion : A practitioner should suspect a neuroleptic malignant syndrome before unexplained hyperthermia in a patient under neuroleptic. Immediate discontinuation of neuroleptic therapy and general measures of resuscitation is the mainstay of treatment.

Key words : neuroleptic malignant syndrome, hyperthermia CPK (creatin phosphokinase)

Tiré à part : M.Kadiri : Service de psychiatrie – Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V – Rabat - CHU de - Salé, Maroc.

Introduction

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication grave qui peut survenir à tout moment au cours d'un traitement par les neuroleptiques. Il a été rapporté pour la première fois par les psychiatres français en 1960.

Ses symptômes incluent une rigidité musculaire, une hyperthermie, des sueurs, une labilité de la tension artérielle, une hyperleucocytose et une élévation de la créatine phosphokinase (CPK).

Bien qu'il soit rare, il s'agit d'une réaction critique qui se produit chez environ 0,01% - 0,02% des patients sous neuroleptiques.

Les facteurs de risques les plus probables de ce syndrome sont l'antécédent de syndrome malin des neuroleptiques, la confusion, un comportement désorganisé, une agitation psychomotrice et la déshydratation.

Certains traitements médicaux sont utiles lors de ce syndrome comme les benzodiazépines et la bromocriptine. L'électroconvulsivothérapie peut être appliquée avec des résultats favorables.

Cas Clinique

E. Khalid est âgé de 19 ans, sans antécédents pathologiques notables. Il est hospitalisé en psychiatrie pour un trouble schizophréniforme. Il a été stabilisé sous halopéridol 15 mg/jour et chlorpromazine 200 mg/jour. Il a présenté quinze jours après son admission et de façon progressive une détérioration de son état général, une rigidité musculaire généralisée, et une difficulté à la marche avec fatigabilité. Le tout évoluait dans un contexte confusionnel et d'hyperthermie à 38,5°C. La créatine phosphokinase (CPK) demandée en urgence s'est révélée à 2396 UI/l.

Devant l'absence de foyer infectieux, l'introduction récente de neuroleptiques, l'altération de l'état de conscience, l'hyperthermie, la perturbation des signes vitaux notée, la rigidité, et la CPK élevée le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques a été posé. L'halopéridol et la chlorpromazine, ont été arrêtés. Le patient a été mis sous diazépam 30mg/jour, une réhydratation massive et une

surveillance stricte des constantes et de l'état de conscience. Après deux semaines, l'évolution clinique et biologique était favorable (taux de CPK à 118 UI/l). Il a été mis par la suite sous Olanzapine.

Discussion

Le syndrome malin des neuroleptiques est un accident rare, avec une incidence de 0,2%, mais pouvant se compliquer de décès [1,2]. Plusieurs cas ont été rapportés à la suite de l'utilisation d'antipsychotiques [3,4], mais aussi avec le métoclopramide, les antidépresseurs [5], le lithium seul ou en association et lors de l'arrêt brusque d'agents anti-parkinsonniens [1,2,6,7]. L'hypothèse d'une réduction de l'activité dopaminergique est la plus retenue [1,2,8].

Selon le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association, (DSM IV-TR) (tableau A) (9) le développement d'une rigidité musculaire sévère et d'une élévation thermique associées à l'utilisation d'un traitement neuroleptique, avec 2 (ou plus) des signes suivants: les sueurs, le tremblement, un trouble de la conscience allant de la confusion au coma, la tachycardie, l'hyperleucocytose, la dysphagie, l'incontinence, un mutisme, une tension artérielle élevée ou labile ou les signes paracliniques d'atteinte musculaire (élévation des CPK). Les symptômes ne sont pas dus à une autre substance ou à une autre affection neurologique ou générale. Les symptômes ne sont pas expliqués par un trouble mental (état catatonique).

Néanmoins ce syndrome peut se confondre avec plusieurs autres pathologies à savoir le syndrome catatonique, l'hyperthermie maligne et le syndrome sérotoninergique (10).

Les principaux facteurs de risques sont : Le sexe masculin, l'âge inférieur à 40 ans, la voie parentérale, l'association avec d'autres psychotropes ou l'existence de lésions cérébrales organiques. Certains auteurs considèrent aussi l'altération de l'état de conscience et l'instabilité hémodynamique nécessaires au diagnostic tandis que d'autres considèrent ces symptômes comme des éléments souvent associés au syndrome neuroleptique malin [1, 2,6].

Tableau A

Critères de recherche pour le Syndrome malin des neuroleptiques

- A. Apparition d'une rigidité musculaire intense et d'une fièvre en relation avec la prise d'un médicament neuroleptique.
- B. Deux (ou plus) des symptômes suivants:
- (1) sueurs profuses
 - (2) dysphagie
 - (3) tremblement
 - (4) incontinence
 - (5) fluctuations du niveau de conscience allant de la confusion au coma
 - (6) mutisme
 - (7) tachycardie
 - (8) pression artérielle élevée ou labile
 - (9) hyperleucocytose
 - (10) signes biologiques d'atteinte musculaire (p. ex., augmentation de la CPK)
- C. Les symptômes des critères A et B ne sont dus ni à une autre substance (p. ex., la phencyclidine) ni à une affection neurologique ni à une autre affection médicale générale (p. ex., une encéphalite virale).
- D. Les symptômes des critères A et B ne sont mieux expliqués par un trouble mental (p. ex., un Trouble de l'humeur avec caractéristiques catatoniques).

Les médicaments les plus incriminés sont : Benzamides (Dogmatil®, Solian®), les Butyrophénones (Haldol®) et les Pipérazines (Moditen®).

La majorité des cas de syndrome malin des neuroleptiques survient dans les deux semaines suivant l'introduction d'un neuroleptique ou une augmentation rapide des doses [2]. Une amélioration survient en général deux à quatre jours après l'arrêt du neuroleptique en cause et la durée moyenne d'un épisode est d'environ deux semaines pour un traitement oral [2,11].

Le traitement du syndrome malin des neuroleptiques repose surtout sur l'arrêt immédiat des neuroleptiques, le transfert en réanimation [12], le refroidissement, la correction des désordres hydro-électrolytiques, cardiorespiratoires

et rénaux. L'hémodialyse en cas d'insuffisance rénale aiguë et l'assistance respiratoire en cas de complications pulmonaires.

Les benzodiazépines sont indiquées pour lutter contre l'hypertonie. Les antipyrétiques seraient inefficaces. La prévention des thromboses veineuses se fait par les héparines de bas poids moléculaire.

Le traitement spécifique est essentiellement le dantrolène « dantrium® » [13] : 400 à 600 mg/j par voie orale ou IV 1 à 3 mg/kg/6h pendant 5 à 10 jours ; par son action de relaxation musculaire, il pourrait diminuer la rigidité et la production de chaleur générées par l'activité musculaire excessive [14]. La bromocriptine « Parlodel® » 10 à 30 mg/j pendant 10 à 15 jours ou l'amantadine « Mantadix® » 200 à 400 mg/j pendant 10 à 15 jours peuvent être utilisées.

On peut avoir aussi recours à l'électroconvulsivothérapie [13 ; 15]. Sa combinaison avec les benzodiazépines s'avère efficace [16].

Dans le cas de notre patient qui était jeune, le syndrome malin des neuroleptiques est survenu quinze jours après l'introduction du traitement à base d'halopéridol (15 mg/jour) et de chlorpromazine (200 mg/jour).

Le tableau clinique s'est limité à une rigidité musculaire généralisée, un tableau confusionnel, une hyperthermie à 38,5 et une élévation de la CPK (2396 UI/l).

La prise en charge a débuté par l'arrêt immédiat du traitement neuroleptique, la prescription de diazépam (30mg/jour) couplée à une réhydratation massive et une surveillance clinique. L'évolution était favorable deux semaines plus tard.

La prévention de ce redoutable syndrome passe par une surveillance clinique attentive guettant l'apparition des premiers symptômes (hyperthermie, confusion, rigidité musculaire...etc)

Il faut tester la tolérance des neuroleptiques retard par la prescription préalable de leurs formes orales et limiter l'utilisation des neuroleptiques en particulier chez le sujet âgé, et les sujets ayant des antécédents neurologiques. L'antécédent d'un syndrome malin des neuroleptiques contre-indique formellement l'usage du neuroleptique responsable et des neuroleptiques retards.

La réintroduction d'un traitement antipsychotique après la résolution d'un premier épisode du syndrome malin des neuroleptiques a été associée à un risque de développer un syndrome malin estimé à 30%[14, 17,18]. Néanmoins, pour des patients ayant besoin d'antipsychotique, la prudence exige qu'un consentement éclairé doit être obtenu des membres de la famille du patient concernant les avantages et le risque de récurrence du syndrome malin des neuroleptiques avec la reprise de traitement antipsychotique. Ils peuvent être traités en toute sécurité, avec la prise des précautions suivantes [19]:

- vérifier avec exactitude l'indication des antipsychotiques;
- attendre au moins deux semaines après le syndrome malin avant la reprise du traitement;
- commencer avec de faibles doses d'antipsychotiques

conventionnels ou antipsychotiques atypiques avec ajustement progressif de la dose et ceci après une dose test.

- les patients doivent être surveillés de près afin de déceler les premiers signes de syndrome malin des neuroleptiques.

Conclusion

Tout praticien doit suspecter un syndrome malin devant une hyperthermie inexpliquée chez un patient sous neuroleptique.

Le traitement doit être interrompu jusqu'à la mise en évidence d'une autre étiologie.

Lors de la survenue du syndrome malin neuroleptique, l'arrêt immédiat du traitement neuroleptique ainsi que les mesures générales de réanimation sont à la base du traitement.

Références

1. Nicholson D, Chiu W. Neuroleptic malignant syndrome. *Geriatrics* 2004;59:36-40.
2. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q* 2001;72:325-336.
3. Yi-Ting Chen; Jane Pei-Chen Chang; Kuan-Pin Su; Early detection and management of atypical neuroleptic malignant syndrome secondary to aripiprazole; *Schizophrenia Research* 132 (2011) 97–98.
4. Akyuz F, Oflaz S, Ustun C, Eser Karlidag G, Demirel I; Neuroleptic Malignant Syndrome During the use of Extended Release Quetiapine: A Case Report. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012 ; 22(4):352-4.
5. Miranda M; Soto F; Fischman P. Forme fruste of neuroleptic malignant syndrome associated with the use of sertraline.; *Parkinsonism and Related Disorders* 17 (2011); 217–218.
6. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Med Clin North Am* 1993; 77:477-92.
7. Edokpolo O, Fyyaz M. Lithium toxicity and neurologic effects: probable neuroleptic malignant syndrome resulting from lithium toxicity. *Case Rep Psychiatry*. 2012; 2012: 271858.
8. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anesth* 2000 ; 85:129-35.
9. American Psychiatric Association- DSM-IV-TR; Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4^{ème} édition, Texte révisé.
10. Moscovitch M, N6vak F.T.M, Fernandes A F, Bruch T, Tomelin T , N6vak E M, Munhoz R P, Teive H A.G. Neuroleptic malignant syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(5).
11. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome: are danrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry* 1991;159:709-12.
12. Fenna T. Phibbs, P. David Charles. Neuroleptic Malignant Syndrome in Primer on the Autonomic Nervous System. David Robertson, Italo Biaggioni, Geoffrey Burnstock, Phillip A. Low, Julian F.R. Paton Edition Academic Press, 3 nov. 2011 - 730 pages
13. Geneste. M, Blanc-Lasserre. K ; Dufrène. I ; Hida. H ; Syndrome malin des neuroleptiques : cas d'un patient traité par dantrolène. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2012;47S:S11-S95.
14. Pope HG Jr, Aizley HG, Keck PE Jr, McElroy SL: Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:208–212.
15. Ernesto José Verdura Vizcaíno, Daniel Ballesteros Sanz, Javier Sanz-Fuentenebro. Electroconvulsive therapy as treatment for malignant neuroleptic syndrome. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2012;4(3):169---176.
16. Luchini F, Lattanzi L, Bartolommei N, Cosentino L, Litta A, Kansky C, Mauri M, Cassano GB, Fagiolini A, Casamassima F. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: two disorders on a same spectrum? Four case reports. *J Nerv Ment Dis*. 2013 Jan;201(1):36-42.
17. Jeffrey R. Strawn, M.D. Neuroleptic Malignant Syndrome *Am J Psychiatry* 164:6, June 2007.
18. Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull* 1988 ; 24:25–29.
19. Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993 ; 77:185–202.