

# CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP

(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N°55, décembre 2009

Bips : Pharmacie : 79 593 58  
Gérontopharmacologie: 75 565 60

## SYNDROMES D'INTOXICATION EN GERIATRIE : SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

### I. INTRODUCTION

Le syndrome malin des neuroleptiques a été décrit pour la première fois au début des années soixante, peu après l'introduction sur le marché du premier neuroleptique conventionnel, la chlorpromazine et ensuite l'halopéridol. Certains des patients traités par ces médicaments ont développé une hyperthermie sévère et des signes extrapyramidaux, associés à une altération de la conscience et à des symptômes autonomes.

Si l'incidence du syndrome malin des neuroleptiques était de 3% il y a 50 ans, il est estimé aujourd'hui à 0.02% parmi les patients sous traitement neuroleptique. Les hommes sont touchés deux fois plus fréquemment que les femmes. La mortalité parmi les premiers cas décrits était de 75%. Malgré une meilleure connaissance de ce syndrome, la mortalité reste aujourd'hui de 10 à 20%.

### II. SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

#### 1. Présentation clinique

##### Diagnostic

Il n'y a pas de consensus quant aux critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques. Toutefois, la tétrade suivante est présente chez >95% des patients et doit être recherchée systématiquement. Ces symptômes évoluent généralement sur un à trois jours dans l'ordre chronologique suivant :

- 1) **Altération de la conscience** avec état délirant, catatonie et mutisme, qui peut évoluer rapidement vers le coma. En raison des comorbidités psychiatriques de la plupart des patients sous traitement neuroleptique, cette première étape est souvent sous-évaluée.
- 2) **Rigidité musculaire généralisée** en « tuyau de plomb » avec phénomène de la roue dentée, accompagné de tremor. C'est l'interférence avec les voies nigrostriatales qui donne la rigidité.
- 3) **Hyperthermie** ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) due au blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau hypothalamique et dans un deuxième temps due à une rhabdomyolyse avec relâchement de substances pyogéniques au niveau systémique.
- 4) **Dysautonomie** (tachycardie, tension artérielle labile, tachypnée, diaphorèse, rarement troubles du rythme) due à une diminution de la régulation du système nerveux sympathique par la dopamine.

Des critères moins rigoureux sont décrits dans le DSM – IV.

### Illustration

#### **Cas clinique**

*Il s'agit d'une patiente de 85 ans, connue depuis 1 an pour une démence avec épisodes paranoïaques, traitée avec succès depuis 7 mois par 2.5mg/j d'olanzapine, qui développe de façon rapidement progressive un état confusionnel avec rigidité généralisée. A son admission, la température axillaire est de 40.9°C et elle présente une tachycardie ainsi que des fluctuations de la tension artérielle. Les examens de laboratoire montrent des CK à > 1000U/l, des troponines élevées et un ECG permet de mettre en évidence un infarctus myocardique.*

*En raison d'une suspicion de syndrome malin des neuroleptiques, le traitement d'olanzapine est arrêté. Les symptômes régressent en 5 jours. A ce moment, l'olanzapine est réintroduite et la patiente développe en moins de 24 heures les mêmes symptômes (« réexposition positive »).*

## 2. Examens paracliniques utiles au diagnostic

Le diagnostic est surtout clinique. Il n'y a pas de test de laboratoire spécifique à ce syndrome.

**Examens utiles** : formule sanguine (rechercher une leucocytose et une thrombopénie); créatinine kinase, créatininémie, enzymes hépatiques, LDH, électrolytes (Na, K, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), ferritinémie (basse chez >90% des patients), gazométrie (rechercher une acidose respiratoire et une hypoxie).

**Examens inutiles** : ponction lombaire, CT ou IRM cérébral. Les résultats du liquide céphalorachidien sont normaux dans 95% des cas.

## 3. Mesures d'urgence

- ☞ Arrêter les neuroleptiques en cause mais si possible aussi tout autre médicament psychotrope en cours (lithium, médicaments serotoninergiques et anticholinergiques).
- ☞ Soutien symptomatique
  - Hydratation intraveineuse « généreuse »
  - Refroidir le corps – compresses de froid sec (« Cold packs » refroidis, non congelés, et enveloppés dans un tissu), draps froids
  - Corriger les troubles électrolytiques, maintenir une stabilité cardiovasculaire - ventilation mécanique et traitements anti-arythmiques si nécessaire
  - Prévenir les thromboses veineuses profondes par héparinothérapie
- ☞ Le syndrome peut durer encore 5-10 jours après l'arrêt des neuroleptiques en raison de la demi-vie de ces médicaments (voir tableau 1).

DCI	Spécialité	Demi-vie (heures)
Chlorpromazine	Chlorazin®	24 (8-35)
Clozapine	Léponex®	12 (4-66)
Fluphenazine	Dapotum® D	18 (12-24)
Haloperidol	Haldol®	24 (12-36)
Olanzapine	Zyprexa®	30 (20-54)
Perphenazine	Trilafon®	12 (8-21)
Quetiapine	Seroquel®	6
Risperidone	Risperdal®	20-24

Tableau 1 : Demi-vie des neuroleptiques couramment utilisés. Adapté du Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10<sup>th</sup> ed. 2001 McGraw-Hill.

### III. QUE RETENIR

- ☞ En cas d'altération de la conscience, de rigidité généralisée et de tremor, de fièvre, de tachycardie et de tension artérielle labile chez un patient prenant des neuroleptiques → penser à un syndrome malin des neuroleptiques.
- ☞ En cas de suspicion de syndrome malin des neuroleptiques, arrêter tout médicament suspect. Mettre rapidement en route une hydratation intraveineuse.
- ☞ Surveiller la fonction rénale, respiratoire, cardiaque et l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée ou d'une rhabdomyolyse.
- ☞ La distinction entre le syndrome malin des neuroleptiques et p.ex. l'hyperthermie maligne, le pseudo-syndrome malin du parkinsonien et le syndrome serotoninergique est faite sur la base de la maladie sous-jacente ou le type de traitement pris auparavant par le patient.
- ☞ Attendre au moins deux semaines après la résolution des symptômes avant de réintroduire un traitement neuroleptique.

#### En cas de doute :

##### Consultations de pharmacologie clinique

- ☞ Cluse Roseraie : Bip 79 58036
- ☞ Département de réhabilitation et gériatrie Bip 75 56560
- ☞ Département de psychiatrie Bip 75 55388

**Centre Suisse d'Information Toxicologique (ToxZentrum) tel 044/ 251 51 51**

### IV. BIBLIOGRAPHIE

1. UpToDate online ([www.utdol.com](http://www.utdol.com)), dernière consultation octobre 2009.
2. Yoshikuni Mizunoa, Hideki Takubob, Eiji Mizutac, Sadako Kuno. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003; 9: S3–S9.
3. Jeffrey R. Strawn, Paul E. Keck, Stanley N. Caroff Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 2007 (June);164:6.
4. Le Cordroch Y. Syndrome serotoninergique et interactions médicamenteuses. *Pharma-Flash* 2006 ; 33 : 5-6.
5. Nicholson D, Chiu W. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Geriatrics* 2004 : 59 (8), 36-40.
6. Philippe Furger & coll. *SURF – Guide thérapeutique de médecine interne 2006*, Edition D&F GMBH Suisse.

La rédaction remercie la **Drsse Ruxandra IANCU** pour sa contribution à ce numéro.

**Correspondance** : [Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch](mailto:Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch)

**Responsables de rédaction** : Dr pharm. Bertrand Guignard, Dr med. Nicole Vogt-Ferrier.

**Pour toute question ou renseignement complémentaire** : +41 22 305 65 18.