

# 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 pyrogéniques 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.

### **Facteurs de risque**

L'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques est idiosyncrasique. Toutefois, les symptômes apparaissent dans deux tiers des cas dans la première semaine suivant l'introduction d'un neuroleptique ou l'augmentation de la dose d'un traitement neuroleptique en cours. Le syndrome peut apparaître après une seule dose comme après plusieurs années de traitement avec la même dose.

Le syndrome est dose-indépendant mais des **doses élevées** sont connues pour augmenter le risque. L'administration **parentérale**, le passage d'un neuroleptique à l'autre, la **déshydratation** et le fait **d'avoir déjà eu un épisode** sont d'autres facteurs de risque reconnus.

Dans la population gériatrique, la démence et les antécédents d'accident vasculaire cérébral semblent être des facteurs de risque.

### **Pathogenèse**

La cause de ce syndrome n'est pas entièrement connue, mais le blocage des récepteurs dopaminergiques semble être le mécanisme central. Les personnes âgées sont plus susceptibles de faire un syndrome malin des neuroleptiques car il a été démontré qu'avec l'âge, l'activité de base de la dopamine diminue.

### **Diagnostic différentiel**

- 1) Le **syndrome serotoninergique** est dû à l'utilisation de substances qui augmentent la transmission serotoninergique. La venlafaxine est l'antidépresseur le plus souvent impliqué, suivi des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et des inhibiteurs de la monoamine oxydase. Ce syndrome est difficile à distinguer du syndrome malin des neuroleptiques car leur symptomatologie se superpose. La présence de myoclonies et d'hyperréflexie d'apparition rapide, dose-dépendante, sans rigidité généralisée sont des signes parlant en faveur d'un syndrome serotoninergique.
- 2) L'**hyperthermie maligne** est une maladie génétique rare due à une mutation du récepteur ryanodine 1 dans le réticulum sarcoplasmique musculaire. Les patients manifestent de façon fulminante une hyperthermie et une contraction musculaire généralisée lors d'exposition à un gaz anesthésiant halogéné ou à la succinylcholine.
- 3) La **catatonie maligne** est le diagnostic différentiel le plus difficile à faire. C'est une psychose délirante caractérisée par les mêmes symptômes que le syndrome malin des neuroleptiques, mais les changements comportementaux, qui sont au premier plan, s'installent sur plusieurs semaines.
- 4) **Pseudo-syndrome malin dans la maladie de Parkinson** (voir ci-dessous)
- 5) **Autres** : syndrome anticholinergique central, maladies neurologiques ou systémiques comme la méningo-encéphalite, la thyrotoxicose, le phéochromocytome, la porphyrie intermittente aiguë et les intoxications à la cocaïne ou à l'ecstasy.

### **Pseudo-syndrome malin dans la maladie de Parkinson**

Un arrêt ou une diminution du traitement de **lévodopa** ou d'un **agoniste dopaminergique** peut déclencher un syndrome malin avec hyperthermie, rigidité, altération de la conscience et élévation des CK. Les infections, la déshydratation et la chirurgie sont des facteurs précipitants.

**A suspecter chez tous les patients avec une maladie de Parkinson qui présentent un état fébrile et une aggravation des symptômes parkinsoniens.**

TT : Symptomatique, hydratation intraveineuse, refroidir le corps. Médicamenteux : lévodopa, agoniste dopaminergique (bromocriptine) +/- myorelaxant

### **Complications**

L'insuffisance rénale aiguë associée à la coagulation intravasculaire disséminée et la rhabdomyolyse sont les complications les plus graves, suivies de l'insuffisance respiratoire et des arythmies cardiaques. Des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires ainsi que des infarctus myocardiques ont été décrits.

### 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.

☞ Traitement pharmacologique : Il n'y a pas de consensus quant à l'utilisation d'un traitement pharmacologique. En raison du nombre limité de patients présentant ce syndrome et de l'évolution imprévisible, des études randomisées contrôlées sont difficiles à faire. Les recommandations sont basées sur des conseils d'experts et sur des rapports de cas cliniques. Les traitements actuellement proposés selon la gravité du syndrome sont :

Lorazépam : 1-2mg IV toutes les 4-6h. Parfois préconisé (controversé) dans les formes légères à modérées. Effet bénéfique sur la catatonie et l'agitation.

Dantrolène : Bolus initial 1-2.5mg/kg IV, à répéter aux 10 minutes (max 10-15mg/kg). L'efficacité clinique se manifeste dans les minutes qui suivent l'administration par une baisse de la température et une diminution de la rigidité musculaire. Dose d'entretien 3-5mg/kg/24h en IV continu pendant 1-3 jours. Recommandé dans les formes sévères. Le dantrolène ne doit être reconstitué que dans de l'eau pour préparation injectable (20mg dans 60ml = 0.333mg/ml) et jamais dans du NaCl ou du glucose même en cas d'administration par perfusion continue (risque de précipitation). Le syndrome malin des neuroleptiques n'est pas une indication du dantrolène reconnue par Swissmedic ou la FDA. Les doses proposées ici sont extrapolées des doses proposées dans le Compendium Suisse des Médicaments dans l'hyperthermie maligne. Attention à l'effet hépatotoxique du dantrolène.

Bromocriptine : 2.5mg 3-4x/j PO ou par sonde nasogastrique (max. 45mg/j). Recommandé dans les formes modérées à sévères. Effet sur les symptômes extrapyramidaux. Attention à une aggravation de la psychose, à l'apparition d'une hypotension artérielle ou de nausées et vomissements, surtout si le patient a des troubles de la déglutition.

La prudence s'impose quant à l'utilisation de ces traitements pharmacologiques dans la population gériatrique, car ils peuvent déclencher un état confusionnel aigu. Les posologies indiquées ci-dessus sont intentionnellement les plus basses des différentes références consultées.

#### **4. Médicaments à l'origine d'un syndrome malin des neuroleptiques**

Fréquent : neuroleptiques conventionnels p.ex. halopéridol, chlorpromazine, fluphenazine






Possible : neuroleptiques atypiques p.ex. rispéridone, olanzapine, clozapine

Rare : antiémétiques tels que le métoclopramide ou le dompéridone, les antidépresseurs SSRI, tricycliques ou IMAO, le baclofène et les triptans.

#### **5. Quand peut-on reprendre le traitement neuroleptique ?**




Attendre au moins deux semaines après la résolution des symptômes avant de reprendre, si nécessaire, le traitement neuroleptique. Commencer avec une dose faible et augmenter lentement. Eviter la prise concomitante de lithium dans un premier temps. Eviter la déshydratation. Le risque de refaire un nouveau syndrome malin des neuroleptiques lors de la reprise du traitement peut aller jusqu'à 30% selon les populations étudiées. Surveiller étroitement la survenue de symptômes précoces (altération de la conscience et rigidité généralisée) lors de la reprise.

### 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.