



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

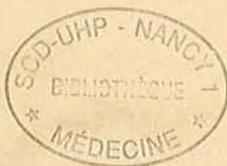
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double.



**THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**THINUS Guy**

Le 4 octobre 2000

**REFLEXIONS A PROPOS DU SYNDROME MALIN DES  
NEUROLEPTIQUES DANS LES SITUATIONS DE SEVRAGE  
ALCOOLIQUE**

Examineurs de la thèse :



M.	BOLLAERT Pierre-Edouard	Professeur		Président
M.	PAILLE François	Professeur	}	Juges
M.	GILLET Pierre	Professeur		
M.	KARADJOFF Dominique	Docteur en Médecine		

264 pages - ill 196/17



**THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**THINUS Guy**

Le 4 octobre 2000

**REFLEXIONS A PROPOS DU SYNDROME MALIN DES  
NEUROLEPTIQUES DANS LES SITUATIONS DE SEVRAGE  
ALCOOLIQUE**

Examineurs de la thèse :

M.	BOLLAERT Pierre-Edouard	Professeur		Président
M.	PAILLE François	Professeur	}	Juges
M.	GILLET Pierre	Professeur		
M.	KARADJOFF Dominique	Docteur en Médecine		



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----

**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Assesseurs**

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mme le Professeur Michèle KESSLER**

**Mr le Professeur Jacques POUREL**

**Mr le Professeur Philippe HARTEMANN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----

**42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

**1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

**2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)**

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

**3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

-----

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)**

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

**2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

-----

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)**

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET

Professeur Jean-Louis GUEANT

**2ème sous-section : (*Physiologie*)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

**3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)**

Professeur Claude BURLET

**4ème sous-section : (*Nutrition*)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

**1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)**

Professeur Alain LE FAOU

**2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Professeur Bernard FORTIER

**3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)**

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

**1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

**2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)**

Professeur Guy PETIET

**3ème sous-section : (*Médecine légale*)**

Professeur Henry COUDANE

**4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)**

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

-----

**47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

**1ère sous-section : (*Hématologie*)**

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

**(*Génie biologique et médical*)**

Professeur J.François STOLTZ

**2ème sous-section : (*Cancérologie*)**

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

**(*Radiothérapie*)**

Professeur Pierre BEY

**3ème sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4ème sous-section : (*génétiq*)**

Professeur Philippe JONVEAUX

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)**

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

**2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)**

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

**3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)**

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

**4ème sous-section : (*Thérapeutique*)**

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

-----

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE**

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

-----

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE  
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

-----

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN  
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

-----

**55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES**

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27ème section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Hygiène et santé publique**

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

-----

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER  
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

-----

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK  
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION  
Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

-----

**47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN .

-----

**32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

-----

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

-----

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**  
Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**  
Docteur Gilbert ALIN  
Docteur Louis FRANCO

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN  
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

**DEDICACES**



A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de Réanimation Médicale.

Pour son aimable disponibilité et les bons conseils qu'il a su nous prodiguer.



A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur François PAILLE

Professeur de Thérapeutique (option clinique).

Pour avoir aimablement accepté de consacrer de son précieux temps sur notre humble travail.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique.

Pour sa compréhension et sa gentillesse manifestées vis à vis de nos demandes.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Dominique KARADJOFF

Praticien Hospitalier.

Pour l'inspiration qu'il nous communiqua ainsi que son précieux enseignement dans la lutte contre la maladie et la mort.



A la mémoire de mon père  
Pour l'espérance qu'il fondait en moi.

A ma mère et ma grand-mère  
Pour m'avoir grandement aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui.

A Florence, mon épouse et précieuse complice  
Pour son soutien moral et affectif, sa patience et sa confiance en moi.



## SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».



# **SOMMAIRE**



	<b>Pages</b>
<b>SOMMAIRE</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION.</b>	<b>23</b>
<b>Chapitre I : TROUBLES DE LA REGULATION THERMIQUE</b>	<b>27</b>
1. <b>PHYSIOLOGIE DE LA REGULATION THERMIQUE.</b>	<b>29</b>
2. <b>TROUBLES ET PATHOLOGIES DE LA THERMOREGULATION.</b>	<b>40</b>
3. <b>CONCLUSIONS.</b>	<b>57</b>
<b>Chapitre II : NEUROLEPTIQUES, TIAPRIDE ET LEURS EFFETS INDESIRABLES.</b>	<b>59</b>
1. <b>INTRODUCTION.</b>	<b>61</b>
2. <b>HISTORIQUE.</b>	<b>62</b>
3. <b>DEFINITIONS ET MODE D'ACTION.</b>	<b>63</b>
4. <b>CLASSIFICATIONS.</b>	<b>72</b>
5. <b>PHARMACOCINETIQUE DES NEUROLEPTIQUES.</b>	<b>77</b>
6. <b>EFFETS THERAPEUTIQUES ET INDICATIONS.</b>	<b>79</b>
7. <b>CONTRE-INDICATIONS.</b>	<b>85</b>
8. <b>EFFETS INDESIRABLES ET INCIDENTS.</b>	<b>86</b>
9. <b>CAS PARTICULIER DU TIAPRIDE.</b>	<b>91</b>
<b>Chapitre III : MALADIE ALCOOLIQUE ET SYNDROME DE SEVRAGE ALCOOLIQUE.</b>	<b>99</b>
1. <b>INTRODUCTION ET DEFINITIONS.</b>	<b>101</b>
2. <b>MALADIES DE L'ALCOOLISME.</b>	<b>104</b>
3. <b>CAS PARTICULIER DU SEVRAGE ALCOOLIQUE ET DU DELIRIUM TREMENS.</b>	<b>131</b>
4. <b>CONCLUSIONS.</b>	<b>149</b>

<b>Chapitre IV :</b>	<b>SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES.</b>	<b>151</b>
1.	INTRODUCTION.	153
2.	ETIOLOGIE, INCIDENCE, PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE.	155
3.	FORMES CLINIQUES.	165
4.	CRITERES DIAGNOSTIQUES.	173
5.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.	176
6.	PHYSIOPATHOLOGIE.	180
7.	TRAITEMENT.	192
8.	SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES ET TIAPRIDE.	202
9.	CONCLUSIONS.	204
<b>Chapitre V :</b>	<b>OBSERVATION PERSONELLE.</b>	<b>207</b>
1.	ANAMNESE ET ANTECEDENTS.	209
2.	PRESENTATION CLINIQUE.	209
3.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.	213
<b>Chapitre VI :</b>	<b>DISCUSSION.</b>	<b>219</b>
1.	INTRODUCTION.	221
2.	S'AGIT-IL D'UN SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES ?	221
3.	UTILITE DES NEUROLEPTIQUES OU DU TIAPRIDE DANS LE DELIRIUM TREMENS ?	225
4.	SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES DANS LA SITUATION DU SEVRAGE ALCOOLIQUE.	227
5.	RECOMMANDATIONS ET REFLEXIONS.	228
6.	CONCLUSION.	231
	<b>TABLES DES MATIERES</b>	<b>233</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>249</b>

# **INTRODUCTION**



Le syndrome malin des neuroleptiques est une affection rare, mais potentiellement mortelle qui survient lors de la prise des neuroleptiques. Nous publions dans notre travail une observation de syndrome malin des neuroleptiques possible survenu après administration intraveineuse de tiapride au décours d'un syndrome de sevrage alcoolique.

Il nous a semblé opportun de réfléchir à propos de la survenue de tels accidents durant la phase aiguë du sevrage alcoolique ; notre attention a aussi été retenue par la difficulté remarquable qu'il y a à faire la distinction nosologique entre le syndrome malin des neuroleptiques et le delirium tremens lui-même.

D'un autre côté, ce travail est aussi l'occasion de rappeler certaines notions qui, bien comprises, permettent de mieux appréhender notre observation, ce qui nous a paru nécessaire à une bonne analyse et à la discussion de notre cas et de son contexte.

La première partie développée dans notre sujet va traiter des troubles de la thermorégulation et des pathologies conduisant à une hyperthermie. Un chapitre sera ensuite consacré aux neuroleptiques rappelant notamment leur mode d'action et leurs indications. Puis suivra une partie présentant la maladie alcoolique, ses conséquences et notamment le sevrage alcoolique et son traitement. Enfin suivront des rappels et des données récentes sur le syndrome malin des neuroleptiques et particulièrement sa physiopathologie.

Notre observation fera alors l'objet d'une analyse et d'une discussion visant plusieurs objectifs : affirmer ou non l'authenticité de notre syndrome malin des neuroleptiques, préciser la place des neuroleptiques dans le sevrage alcoolique, discuter à propos de la parenté clinique du syndrome malin des neuroleptiques et du delirium tremens tout en soulignant les conséquences pratiques de cette similitude.



**Chapitre I**  
**TROUBLES DE LA REGULATION**  
**THERMIQUE**



## 1. **PHYSIOLOGIE DE LA REGULATION THERMIQUE (12 ;118 ;175).**

### 1.1. **Introduction.**

La température corporelle peut être décrite comme ayant deux compartiments :

- L'enveloppe (par exemple la peau, et qui comprend aussi le creux axillaire) ;
- Le « cœur » ou centre (par exemple la cavité buccale, l'œsophage, le rectum, les artères centrales...).

La température d'enveloppe est affectée par les conditions de l'environnement. Dépendante de la température ambiante, elle est donc différente de la température centrale. Néanmoins, c'est la température corporelle centrale qui est le déterminant principal des risques de défaillance de la thermorégulation pouvant entraîner la mort, au décours d'exposition de l'organisme à une hypothermie ou une hyperthermie extrême.

Il existe chez l'Homme une remarquable homéostasie thermique qui témoigne de l'existence d'une régulation thermique efficace, comprenant un système de mesure de la température, des mécanismes de production ou d'économie de chaleur (thermogenèse), à équilibrer avec des mécanismes de déperdition (thermolyse). Il existe donc une balance production / pertes thermiques, qu'un système de régulation contrôle, afin que la température centrale reste relativement constante. En conséquence, les variations de cette température sont minimales chez l'Homme sain, la température s'élève habituellement de 36°C le matin à 37,5°C en soirée, pour décroître à nouveau progressivement durant la nuit.

*Voyons plus en détails cette balance production / pertes. (Voir aussi la figure n°1).*

### 1.2. **Mécanismes de la thermogenèse.**

La production de chaleur est nécessaire pour combattre le froid, elle comporte deux grands processus visant à :

- accroître la production interne ; et
- limiter la perte de chaleur.

### 1.2.1. Moyens de l'augmentation de la production de chaleur.

La production de chaleur dépend de processus endogènes et consiste en une transformation de l'énergie chimique d'origine alimentaire en chaleur ; il s'agit donc d'une sorte de « gaspillage » énergétique contrôlé.

La chaleur est produite par le catabolisme intracellulaire des protéines, lipides et glucides, auquel s'ajoute la chaleur produite par les processus cellulaires habituels et le travail physique. Au repos, le cœur, le foie, et les muscles squelettiques produisent la majorité de cette chaleur. Cette production de base est de 45 W / m<sup>2</sup> pour l'homme et de 41 W / m<sup>2</sup> pour la femme.

En cas de besoin calorique, l'organisme peut faire appel à l'exagération de ce métabolisme de base ainsi qu'à d'autres mécanismes : le frisson thermique et la thermogénèse sans travail musculaire.

#### 1.2.1.1 Exagération du métabolisme de base.

L'exercice physique volontaire est capable de multiplier de dix à vingt fois la production thermique de repos, ce qui explique la genèse de nombreux mouvements volontaires quand l'organisme est soumis au froid. Ce mécanisme a l'avantage d'être de mise en œuvre rapide.

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones « catabolisantes » qui activent les métabolismes lipidique, glucidique et protéique. Ainsi, quand la production de ces hormones est accrue, elles sont responsables d'une baisse du rendement énergétique des réactions du catabolisme cellulaire. De ce fait, une même réaction, bien que fournissant une quantité d'énergie équivalente, devient moins « rentable » car une partie plus importante de cette énergie est « perdue » sous forme de chaleur. Néanmoins, ces « déchets » thermiques engendrent au sein de la cellule une accélération de la cinétique biochimique, les réactions chimiques se font alors plus rapidement du fait de l'augmentation de l'ambiance thermique. En conséquence, une hyperthyroïdie relative (dans les variations physiologiques), permet d'accroître le métabolisme de base et plus encore les « déchets » thermiques que celui-ci engendre. Ce mécanisme est de mise en œuvre lente et répond plus à une stimulation de la thermogénèse prolongée, comme c'est le cas en saison froide.

#### 1.2.1.2. Frisson thermique.

Eut égard au potentiel de thermogénèse des muscles squelettiques rappelé plus haut, le frisson correspond à une augmentation du travail musculaire responsable d'une augmentation

de la production calorique. C'est « un mouvement involontaire rythmique consistant en une oscillation autour d'une position moyenne dans un ou plusieurs membres, le mouvement ne déterminant pas de changement dans la position du corps » (12), ce qui correspond physiologiquement au clonus. Chez l'homme adulte, le frisson thermique est la source principale de thermogénèse qu'il augmente de trois à cinq fois par rapport à la valeur de repos. Il est cependant perturbateur et inefficace (comme l'exercice musculaire volontaire), car le tremblement accroît les pertes caloriques par convection (voir plus loin). Il s'agit donc pour l'Homme d'un mécanisme d'urgence impossible à soutenir indéfiniment et qui apparaît uniquement lors de l'exposition au froid intense (hormis dans la pathologie infectieuse et l'anxiété importante). Cette réponse involontaire des muscles squelettiques peut comme la respiration, être régulée ou inhibée par le contrôle volontaire (dans certaines limites).

#### 1.2.1.3. Thermogénèse sans travail musculaire.

Quand un animal homéotherme est curarisé et ventilé artificiellement, il est incapable de frissonner ou d'effectuer tout autre travail musculaire. Cependant, lors de l'exposition au froid, on observe chez lui une augmentation du métabolisme. Cette augmentation de métabolisme a pour origine le tissu adipeux brun et cette thermogénèse persiste après curarisation ; elle est même reproductible par **perfusion de noradrénaline** en l'absence de baisse de la température ambiante.

Chez l'Homme, ces adipocytes particuliers que sont ceux de la graisse brune, sont repérables (par caméra infrarouge) du fait de leur production thermique. Ils sont localisés entre les deux épaules, aux aisselles, le long des gros vaisseaux et autour du cœur, du rein et des surrénales. Si cette graisse brune est bien présente chez le nouveau-né, *elle ne persiste qu'à l'état de traces chez l'adulte*. Ce tissu adipeux brun est très innervé par le système nerveux orthosympathique à noradrénaline.

Ce mécanisme de thermogénèse est accessoire chez l'adulte.

**Chez l'Homme adulte, on retiendra donc de ces différents mécanismes de thermogénèse, la place prépondérante de la contraction musculaire squelettique dans la production thermique, que ce soit par le biais du frisson thermique, ou par une augmentation volontaire du travail musculaire. Ces mécanismes sont néanmoins de grands consommateurs énergétiques et ne peuvent qu'être des moyens de lutte rapide et brève contre le froid.**

**La contraction du muscle squelettique est une grande pourvoyeuse de chaleur.**

### 1.2.2. Moyen de limitation des pertes de chaleur.

Il est effectivement unique, il s'agit de la déperdition par vasoconstriction cutanée.

Quand la température ambiante s'abaisse, c'est la première réponse physiologique à s'amorcer. La vasoconstriction cutanée diminue la température de la peau et des tissus sous-jacents, limitant de ce fait les échanges de chaleur ; il s'agit donc du mécanisme inverse à celui de la vasodilatation de la thermolyse (voir plus loin). L'inconvénient majeur de la vasoconstriction, est que les économies de chaleur ainsi faites, se font au détriment de l'irrigation des tissus, d'où le risque secondaire d'hypoxie tissulaire. Ce risque est en partie tempéré par des oscillations de débits qui entretiennent une irrigation périodique avec néanmoins pour conséquence une moins bonne efficacité de la vasoconstriction sur la limitation des pertes caloriques.

## 1.3. Mécanismes de la thermolyse.

### 1.3.1. Introduction.

Plusieurs mécanismes sont mis en œuvre pour augmenter les pertes thermiques de l'organisme ; ceux-ci constituent des moyens d'adaptation visant :

- à contrecarrer une thermogenèse accrue par l'exercice musculaire ;
- à limiter les effets d'une ambiance thermique chaude.

Habituellement, la thermolyse emprunte 4 voies :

- la radiation : 55 à 65 % de la thermolyse. Il s'agit du rayonnement (notamment infrarouge cutané) qui permet à l'énergie de se dissiper.
- la convection : 12 à 15 % de la thermolyse. Il s'agit d'une évacuation thermique par renouvellement de l'air (ou autre fluide) qui emporte une charge calorique avec lui.
- la conduction : 3 % de la thermolyse. Il s'agit ici d'une transmission de proche en proche de la chaleur (de la peau au sol quand ils sont en contact).
- l'évaporation : 25 % restant (mais énorme potentiel en cas de besoin). Il s'agit d'une transformation d'eau en vapeur, ce qui consomme de l'énergie thermique.

Pour être efficaces ces moyens nécessitent que la peau, c'est-à-dire l'interface entre l'organisme et l'extérieur, soit le siège d'un apport calorique important venant du « cœur » de l'organisme (convection interne). De plus l'évaporation est par nature consommatrice d'eau, il faut donc que cette eau soit sur place.

Deux mécanismes sont mis en œuvre pour répondre à ces contraintes :

- la vasodilatation et
- la transpiration .

### 1.3.2. Thermolyse par vasodilatation.

La vasodilatation cutanée modifie le débit sanguin cutané : le débit microcirculatoire augmente (apparition de la rougeur caractéristique) et la compliance veineuse superficielle s'accroît, diminuant d'autant le contre-courant artério-veineux profond. La vasodilatation cutanée intervient surtout chez le sujet au repos. Elle permet de lutter contre la chaleur mais en augmentant la température cutanée, ce mécanisme diminue la différence de température entre les organes internes et la peau ou gradient thermique ; en conséquence, la barrière thermique existant entre ces deux compartiments s'amenuise. Cela peut générer de nouvelles contraintes en perturbant l'évacuation de chaleur d'origine centrale avec son risque d'hyperthermie. Comme les échanges thermiques entre organes internes et peau se font mieux, la déperdition de chaleur est accrue, mais la température centrale devient dépendante de celle de la peau.

La vasodilatation augmente donc la température cutanée ce qui améliore la thermolyse par radiation, conduction et convection, au risque qu'une température cutanée trop élevée augmente en contrecoup la température centrale.

### 1.3.3. Thermolyse par sudation.

Chez l'animal homéotherme la thermolyse par évaporation utilise deux moyens :

- la perspiration, qui correspond à une évaporation pulmonaire que l'animal peut accroître en accélérant la fréquence de sa respiration (polypnée thermique) ;
- la sudation, qui correspond à une évaporation au niveau cutané de la sueur.

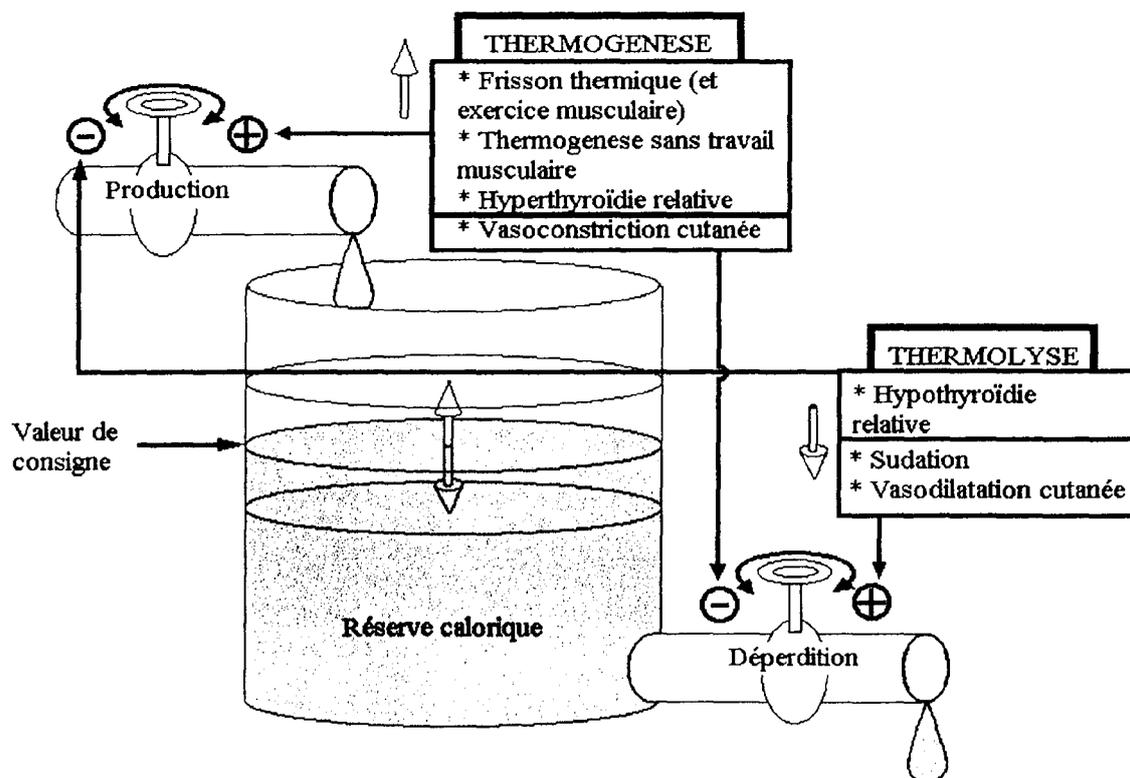
Chez l'homme, la polypnée existe certes dans certaines limites, mais elle ne permet pas d'adapter efficacement ce mode d'évaporation au besoin de thermolyse. La thermolyse par évaporation dépend donc principalement du débit sudoral pour ce qui est des capacités de l'organisme, mais aussi de facteurs extérieurs comme l'hygrométrie et la ventilation qui peuvent fortement limiter l'évaporation.

La thermolyse réalisée par la sudation thermique est déclenchée par l'augmentation de température centrale (au niveau de l'hypothalamus) et / ou par l'augmentation de la température cutanée. La sudation apparaît à partir d'une température ambiante supérieure à

25°C chez un sujet au repos et au delà de 32°C chez un sujet dévêtu (radiation et convection plus importantes alors). Débutant à la face, elle s'étend à la totalité du corps (à l'exception des régions palmo-plantaires où l'angoisse met ici en jeu la sudation). L'évaporation de la sueur contribue à maintenir une température cutanée basse et permet au sang de se réfrigérer au contact de la peau. La sudation est un moyen efficace puisqu'un litre de sueur évaporée permet l'évacuation de 2500 KJoules. C'est, de plus, le seul processus de thermolyse efficace au-delà de 35°C, car à cette température les échanges thermiques par radiations et par convections s'inversent.

Le mécanisme de sudation est donc très efficace, pour peu que les conditions climatiques soient bonnes et la réhydratation orale correcte. Les chaleurs tropicales (forte hygrométrie, ventilation faible et ambiance chaude) atténuent grandement cette efficacité ; en outre une sudation abondante non compensée par des apports hydriques suffisants, conduit à une déshydratation qui peut être rapide et qui limitera la quantité de sueur ; celle-ci expose alors l'organisme à une hyperthermie par thermolyse inefficace.

#### 1.4. Figure récapitulative des moyens de la thermorégulation ( figure n°1).



## 1.5. Système de contrôle.

### 1.5.1. Introduction.

La thermogenèse et la thermolyse sont étroitement régulées par le réseau central de thermorégulation, dont le but est de réaliser et de maintenir une température « normale ». Pour ce, des afférences sont nécessaires afin de permettre à ce système d'intégrer les données thermiques de l'environnement et de l'organisme. Ces mesures reçues, le système de contrôle est capable de les comparer à une valeur de consigne. S'il existe une dérive, le système la corrige en agissant sur les mécanismes de thermogenèse et de thermolyse.

Il nous faut donc décrire un centre régulateur qui comporte des afférences ou entrées et des efférences ou sorties. (voir aussi la figure n°2).

### 1.5.2. Entrées.

#### 1.5.2.1. Thermorécepteurs cutanés.

Il existe des récepteurs cutanés qui exercent un rôle très spécifique : de part leur situation, en effet, ils sont les premiers à détecter les variations thermiques du milieu et fournissent les signaux d'alarme qui permettent de déclencher des réponses anticipatrices. Ces récepteurs sont les terminaisons nerveuses des cellules en « T » des ganglions spinaux dont les axones relayent au niveau de la corne postérieure de la moelle. Le cylindraxe de ces neurones croise la ligne médiane et chemine dans le faisceau antéro-latéral jusqu'aux noyaux du raphé et, de là, se dirige vers les neurones hypothalamiques antérieurs et les neurones thalamiques.

Les récepteurs thermiques superficiels cutanés sont des terminaisons nerveuses spécialisées pour le froid ou le chaud. A partir d'une certaine température, apparaît un potentiel générateur auquel correspond une certaine fréquence des potentiels d'action, fréquence qui augmente avec la température selon la spécialisation du récepteur. Les récepteurs au froid ont un débit de potentiel d'action maximal pour une plage de température de 20 à 30°C ; pour les récepteurs au chaud, cette plage se situe entre 30 et 42°C (au delà de cette température qui correspond à un maximum du débit de potentiel, la fréquence diminue très rapidement).

#### 1.5.2.2. Thermorécepteurs centraux.

Il s'agit là d'une notion délicate, car la région de l'hypothalamus est sensible aux variations de la température ; ainsi, si des thermodes sont placées dans cette zone, on observe les réactions de thermogenèse ou thermolyse selon que des valeurs de températures froides ou

chaudes sont appliquées. En outre, les variations de la température dans la perfusion de cette même zone donnent des résultats similaires. Néanmoins, aucun groupe de neurones thermorécepteurs n'a pu être mis en évidence au niveau anatomique, dans la région hypothalamique. **On opte donc plus pour une « thermosensibilité » des interneurones qui reçoivent les afférences périphériques. Ces interneurones moduleraient leur transmission selon la température centrale (ici la température hypothalamique).**

### 1.5.3. Sorties.

#### 1.5.3.2. Contrôle du frisson thermique.

Depuis le début du siècle, on sait que le frisson peut être produit par l'excitation électrique de la partie postérieure et ventrale de l'hypothalamus, région située juste au-dessus des corpuscules mamillaires (centre moteur primaire du frisson ou encore centre de Isenschmid et Krehl). A partir de ce centre moteur primaire, les voies descendantes passent en dehors du noyau rouge puis cheminent à proximité du faisceau rubrospinal pour gagner la moelle épinière où s'effectue la commande des mouvements alternatifs du frisson. C'est d'ailleurs le seul élément de la thermorégulation effectrice qui ne passe pas par des voies végétatives.

#### 1.5.3.3. Contrôle de la réaction sudorale et vasodilatatrice.

La destruction de la partie antérieure de l'hypothalamus abolit les mécanismes de thermolyse. Cette région antérieure comprend les neurones à l'origine de la réaction sudorale et vasodilatatrice dont les axones aboutissent à la colonne intermédiolatérale de la moelle. Les neurones de cette colonne donnent naissance à des fibres cholinergiques vasodilatatrices et sudorales, la plupart après relais dans les ganglions latérovértébraux. L'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques de la cellule endothéliale entraîne une vasodilatation par myorelaxation. A cette action cholinergique, s'ajoute probablement une composante peptidergique (Le polypeptide vaso-actif intestinal –VIP, et la bradykinine qui sont de puissants vasodilatateurs). La réalité est bien sûr plus complexe comme en témoigne la coexistence possible d'une vasoconstriction et de la sueur (sueurs « froides » de l'anxiété).

#### 1.5.3.4. Contrôle de la thermogénèse liée à la graisse brune.

Comme nous l'avons vu plus haut cette voie est accessoire chez l'Homme adulte. Le contrôle de la lipolyse des adipocytes bruns est le fait d'un noyau ventromédian de l'hypothalamus aussi impliqué dans le comportement alimentaire. Les fibres efférentes qui

activent la graisse brune sont noradrénergiques et agissent sur les récepteurs  $\beta$  de ces adipocytes.

#### 1.5.3.5. Contrôle de la vasoconstriction.

A coté de la voie nerveuse, il existe une voie endocrinienne. Ainsi, l'exposition au froid entraîne une libération d'adrénaline qui est responsable d'une vasoconstriction cutanée et d'une modification du métabolisme.

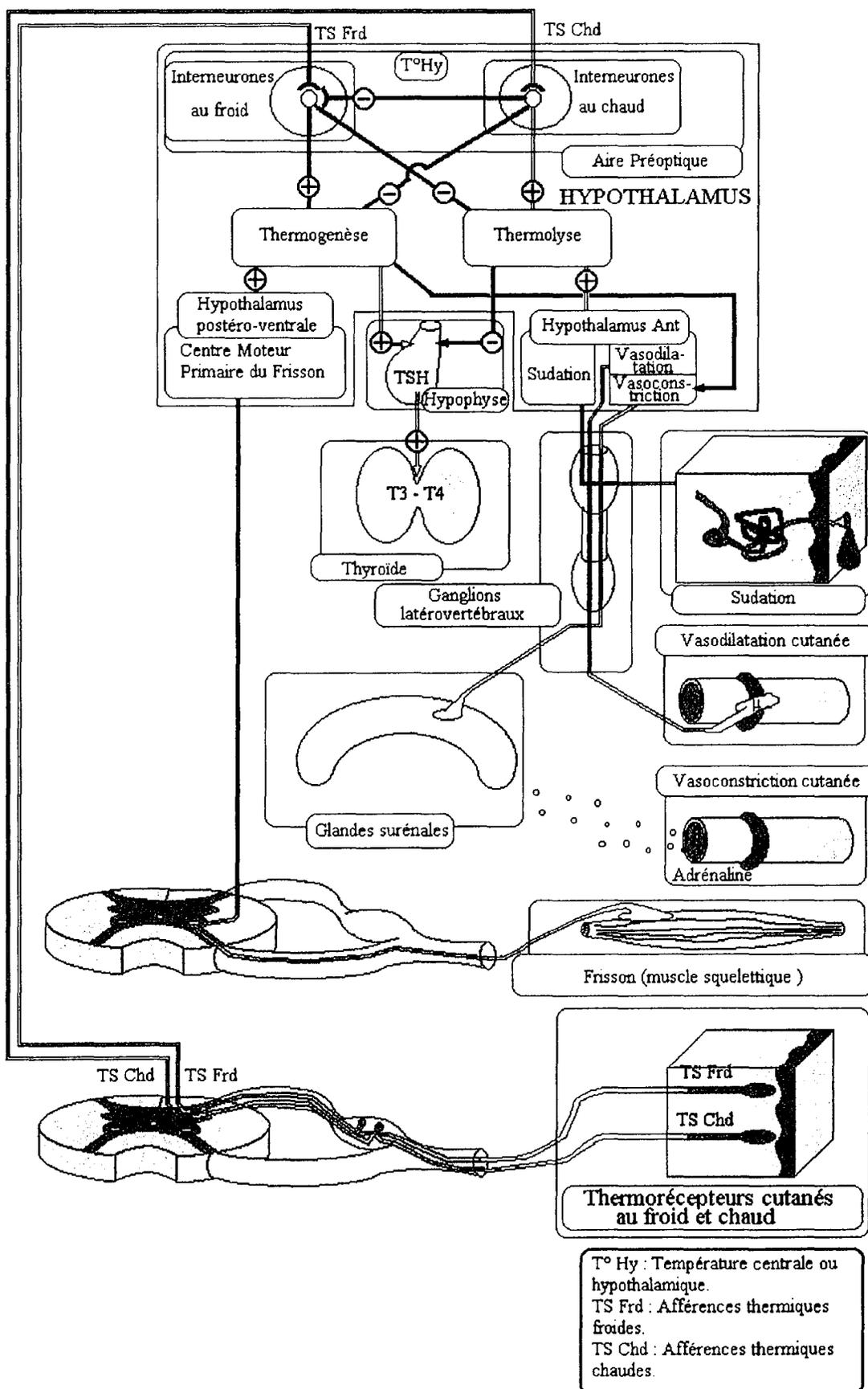
**N.B.** Quant aux hormones thyroïdiennes, dont on sait qu'elles exercent un effet permissif sur l'adrénaline, elles interviendraient davantage dans l'acclimatation au froid (hypercatabolisme ou l'inverse). Mais il s'agit de réaction d'acclimatation (à long terme) plutôt que de thermogénèse ou thermolyse directe.

#### 1.5.4. Centres de contrôle.

Un thermostat doit comporter un comparateur avec une température de consigne ainsi qu'une information sur la température à réguler (la température hypothalamique ou centrale en l'occurrence). A la différence entre ces deux paramètres, correspond une « erreur » à corriger. A partir de cette différence, une réponse peut être calculée et prévue, selon une certaine programmation.

C'est au niveau de l'aire pré-optique de l'hypothalamus antérieur que s'effectue la prise en compte de la température centrale. Bien entendu, les afférences périphériques décrites plus haut jouent également un rôle régulateur. On constate effectivement que la température centrale et les afférences périphériques sont liées pour déterminer la réaction thermorégulatrice. Ainsi par exemple pour des températures périphériques basses, l'existence du frisson semble dépendre uniquement de la température centrale ; il y aura frisson, uniquement si cette dernière est affectée. A l'opposé, pour des températures cutanées chaudes, on observe une inhibition du frisson. On admet donc que les récepteurs cutanés jouent un rôle dans l'anticipation des corrections à apporter avant qu'une modification de la température centrale ait lieu. En conséquence, mis à part les conditions extrêmes, les récepteurs périphériques commandent des réponses végétatives et comportementales suffisamment efficaces pour que l'homéostasie thermique se réalise sans modifications importantes de la température centrale.

1.5.5. Figure récapitulative du contrôle de la thermorégulation ( Figure n°2).



## 1.6. Conclusion

Nous avons envisagé jusqu'à présent l'unique homéostasie non comportementale qui permet de corriger une perturbation ponctuelle (voire plus longue avec les modifications thyroïdiennes) ; cette réponse permet aussi la mise en œuvre d'une réponse comportementale beaucoup plus complexe qui seule permet la survie dans les conditions où l'homéostasie devient impossible ( la mise sous abri, les vêtements, le feu ...).

On retiendra aussi le rôle important de la contraction musculaire (frisson et autres mouvements plus ou moins volontaires) dans la thermogenèse.

On note aussi la place du contrôle végétatif sympathique (muscarinique) et parasympathique (adrénergique) de la vasomotricité cutanée qui joue soit un rôle dans la thermolyse ( vasodilatation), soit dans la thermogenèse (vasoconstriction).

Enfin, les mécanismes de contrôle situés notamment au niveau de l'hypothalamus peuvent être altérés de diverses manières et entraîner d'importants troubles de la thermorégulation, dont certains vont être explicités maintenant.

## 2. TROUBLES ET PATHOLOGIES DE LA THERMOREGULATION.

### 2.1 Physiopathologie des troubles de la thermorégulation.

#### 2.1.1 Quelques définitions.

Ces définitions sont nécessaires pour une bonne compréhension des termes utilisés, de leurs implications, mais aussi de la confusion commune rencontrée quant à leurs utilisations.

##### 2.1.1.1 Hypothermie.

Selon le dictionnaire des termes de Médecine Garnier / Delamare (69) ; c'est : « l'abaissement de la température du corps, ou d'une partie du corps, au-dessous de la normale. »

##### 2.1.1.2 Hyperthermie.

D'après la même source (69), c'est : « l'élévation de la température du corps ou d'une partie du corps au-dessus de la normale. (...) Pour les physiologistes, (...) dans l'hyperthermie la température est élevée sous l'effet d'un environnement chaud ou d'un travail musculaire intense et le patient peut évoluer vers le *coup de chaleur*. **L'organisme met en jeu ses moyens de défense** contre la chaleur : sudation, vasodilatation, et comportement **pour ramener sa température à la valeur voisine de 37°C** ».

##### 2.1.1.3 Fièvre.

« Mot dérivé du latin *febris*, lui-même émanant du grec *phébotomai* qui signifie 'je tremble'. C'est (...) l'élévation de la température du corps. **Les mots 'fièvre' et 'hyperthermie' sont souvent considérés comme des synonymes. Pour les physiologistes, ils désignent deux entités différentes.** Dans la fièvre, la température corporelle est élevée sous l'effet d'un décalage à la **hausse du thermostat hypothalamique**, ce qui ne met pas la vie en danger. L'organisme met en jeu des moyens de **lutte contre le froid**, frisson et comportement pour maintenir sa température à sa valeur fébrile. »(69)

##### 2.1.1.4 Coup de chaleur.

« Nom donné à un ensemble d'accidents souvent mortels, causés tantôt par l'irradiation solaire (insolation), tantôt par une chaleur excessive (climat chaud et humide, foyers des chaudières à vapeur, etc.). Il se manifeste par une céphalalgie intense, une tendance au sommeil, l'arrêt des sécrétions, des vomissements, des hallucinations, un délire et une perte de connaissance. » (69).

### 2.1.1.5 Hyperthermie maligne. (44)

Il s'agit ici d'un ensemble de syndromes qui diffèrent de par leur expression clinique et de par les circonstances dans lesquelles elles se développent, mais dans lesquels **l'élévation thermique (hyperthermie) rapide et intense** est le symptôme dominant. Le qualificatif 'malin' étant appliqué à ces hyperthermies, pour souligner la gravité de ces syndromes qui reconnaissent **une mortalité élevée**.

### 2.1.2 Fièvre et hyperthermie (12 ;175) .

Comme nous le rappellent deux des définitions précédentes, la température peut s'élever de deux façons différentes. Dans la fièvre, **la thermorégulation demeure intacte**. La fièvre est le résultat de l'action de cytokines pyrogènes comme l'interleukine-1, le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine-6 ou l'interféron  $\gamma$  qui sont libérées par les monocytes ou d'autres cellules hôtes. Arrivées au niveau de l'hypothalamus antérieur, ces cytokines interagissent avec les récepteurs de surface des cellules du noyau supra-optique ( noyau de la zone pré-optique). Il en résulte une **élévation de la valeur de consigne du « thermostat » hypothalamique**, ce qui active les mécanismes périphériques dans le sens d'une thermolyse diminuée et d'une thermogenèse accrue, jusqu'à obtention d'une élévation thermique correspondant à la nouvelle valeur de consigne. L'intérêt de cette élévation thermique commandée est clair, l'organisme ayant froid pour des températures ambiantes habituelles, il cherche ainsi à réduire ses pertes caloriques, tandis que la stimulation des mécanismes de thermogenèse associés aux frissons, accroît la production de chaleur. Les modifications neuro-psycho-comportementales classiques signalent l'impact des ces molécules (les cytokines pyrogènes) sur le système nerveux. Apathique, somnolent, ralenti, anorexique, **l'organisme déclenche ses programmes de retrait, ce qui lui permet de focaliser tous ses moyens de défense contre l'infection**.

A l'opposé, dans l'hyperthermie, il existe **une défaillance de la thermorégulation**. Dans de nombreux troubles hyperthermiques, **les mécanismes de thermorégulation sont simplement dépassés par une augmentation de la charge thermique liée à l'environnement ou à l'organisme lui-même**. Le coup de chaleur illustre extraordinairement bien les conséquences d'une telle charge accrue. Dans d'autres cas l'altération des mécanismes centraux peut être à l'origine d'une augmentation de la thermogenèse et / ou d'une diminution de la thermolyse. Dans d'autres encore les troubles hyperthermiques proviennent du « thermostat » hypothalamique lui-même.

### 2.1.3 Mécanismes de l'hyperthermie (12 ;44 ;118 ;175).

L'hyperthermie modérée ou maligne correspond à un dépassement des capacités de thermorégulation, mais aussi à une éventuelle altération de ces capacités. Plusieurs conditions peuvent donc être rencontrées, soient seules, soient combinées. Il peut s'agir :

- d'une thermogenèse accrue ;
- d'une thermolyse diminuée ;
- d'une thermorégulation défaillante.

#### 2.1.3.1 Thermogenèse accrue.

Elle peut être d'origine climatique ou environnementale. Ainsi une atmosphère surchauffée peut entraîner (par conduction, convection et / ou radiation) une élévation de la température cutanée puis du corps entier.

Elle peut aussi être liée à une activité musculaire trop intense, qui on le sait est le mécanisme principal de la thermogenèse, celle-ci étant proportionnelle à l'intensité de l'exercice musculaire.

Certains agents toxiques ou médicamenteux peuvent être responsables d'une activité musculaire accrue.

#### 2.1.3.2 Thermolyse diminuée.

Elle peut aussi être d'origine **climatique ou environnementale**. Si des ambiances thermiques **chaudes** rendent rapidement inefficaces la déperdition calorique par conduction, convection et radiation (comme cela a été dit plus haut), ces mécanismes s'inversent à haute température et seule reste la sudation.

La chaleur rend **donc la vasodilatation inefficace**.

La sudation peut elle-même être limitée voire rendue inefficace, soit par une **hygrométrie importante** et une mauvaise ventilation qui rendent l'évaporation impossible, soit par une **déshydratation** fréquemment associée qui limite la sudation.

Là aussi de nombreux toxiques ou médicaments peuvent entraver la sudation, l'hydratation et la vasodilatation.

#### 2.1.3.3 Thermorégulation défaillante.

Les lésions anatomiques directes rendent impossible ou incomplet le contrôle des mécanismes de thermolyse ou de thermogenèse.

En outre, de nombreux neurotransmetteurs sont impliqués de près ou de loin dans ces mécanismes de contrôle. Citons la **sérotonine qui participe à la thermogénèse, la noradrénaline et la dopamine qui suscitent des réactions de thermolyse (6 ;141)**. Une altération essentielle, iatrogène ou toxique de ces systèmes, limite aussi les mécanismes de thermogénèse (ce dont nous parlerons plus précisément plus loin).

#### 2.1.4 Conséquences des troubles de la thermorégulation (12 ;118).

Tableau n°1 : Conséquences de l'hyperthermie.

<b>Générales :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruptures des membranes cellulaires</li> <li>• Inactivations des processus mitochondriaux</li> </ul>	
<b>Neurologiques :</b>	<b>Cardiaques :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème, hémorragie et infarctus cérébraux</li> <li>• Troubles cérébelleux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction de la contractilité cardiaque</li> <li>• Lésions du myocarde et hémorragies</li> </ul>
<b>Musculaires :</b>	<b>Rénales :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rhabdomyolyse</i></li> <li>• Inflammation musculaire et douleur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azotémie prérénale</li> <li>• Nécrose tubulaire aiguë</li> </ul>
<b>Pulmonaires :</b>	<b>Endocriniennes :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Œdèmes pulmonaires</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycémie</li> </ul>
<b>Digestives :</b>	<b>Hématologiques :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cholestase et nécrose hépatiques</i></li> <li>• Erosions des muqueuses intestinales</li> <li>• Diarrhée</li> <li>• <i>Pancréatite</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C.I.V.D.</li> <li>• Thrombopathie</li> <li>• Déficit en facteurs de la coagulation</li> <li>• <i>Leucocytose</i></li> </ul>

Une immersion sans vêtement en ambiance froide dans de l'eau à 5°C entraîne, après une brève phase de défense maximale, somnolence, coma et refroidissement. Lorsque la température corporelle atteint 30°C, il devient impossible au sujet de se réchauffer spontanément. Vers 28°C, le myocarde se met en fibrillation et la mort survient.

A l'inverse, la chaleur et tout particulièrement - on s'en doute - chez un sujet en exercice physique intense et poursuivi entraîne rapidement une déshydratation mixte hydrosaline et une hyperthermie. Jusqu'à une température corporelle de 40-41°C, l'élévation de température est relativement bien tolérée, mais dès 42°C des convulsions apparaissent et la thermolyse s'épuise. Vers 44°C, la sudation se tarit, des lésions irréversibles apparaissent et la mort survient.

Le tableau n°1 résume les différentes conséquences de l'hyperthermie **sur le plan clinique**. On notera bien que tous ces éléments découlent de l'hyperthermie, ce qui rend délicat le diagnostic de certaines pathologies hyperthermiques, du fait que quelques-unes de ces conséquences peuvent aussi être perçues comme des causes d'hyperthermie ou d'élévation de température (voire termes *en italique*).

## 2.2. Troubles de la thermorégulation iatrogènes responsables d'hyperthermie(6 ;189).

### 2.2.1. Introduction.

L'élévation anormale de la température corporelle peut se produire avec la prise de nombreux agents pharmacologiques. Les hyperthermies iatrogènes sont le résultat de deux mécanismes principaux.

Ces médicaments :

- soit conduisent de manière directe ou non à une augmentation de la thermogénèse ;
- soit ont des effets pharmacologiques sur les mécanismes de la thermorégulation avec pour conséquence, une thermolyse abaissée qui se manifeste dans des conditions normales ou pendant un exercice musculaire important.

### 2.2.2. Hyperthermies iatrogènes par augmentation de la thermogénèse.

Cette augmentation de la thermogénèse peut apparaître de par plusieurs mécanismes :

- les agents sympathomimétiques augmentent la **thermogénèse hépatique**, par la stimulation du métabolisme lipidique et glucidique qui a lieu dans cet organe ;
- les médications responsables de crises comitiales ou de fortes agitations, augmentent ainsi de façon indirecte la **thermogénèse des muscles squelettiques**. Ce qui est aussi le cas des surdosages en inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des spasmes musculaires, comme ceux que l'on rencontre dans les intoxications à la strychnine, qui sont eux aussi responsables d'une thermogénèse musculaire accrue et incontrôlée.

- Enfin, des molécules comme les salicylates et le parachlorophénol, activent le découplage de la phosphorylation oxydative et entraînent aussi une **croissance de la production énergétique cellulaire**, par oxydation des lipides et des glucides, jusqu'à ce que cette énergie produite dépasse les capacités de stockage en molécules d'ATP.

On retrouve les médicaments incriminés principaux dans le tableau n°2.

Tableau n°2 : Thermogenèse liée à l'hypermétabolisme (175 ;189)

<p><b>Augmentation de l'activité musculaire due à l'agitation, à la rigidité ou aux crises d'épilepsie</b></p>	<p>Sympathomimétiques Phénylcyclidine Isoniazide Antidépresseurs imipraminiques Lithium <b>Neuroleptiques</b> Strychnine <b>Sevrage en hypnotiques sédatifs</b> <b>Sevrage alcoolique</b> <b>Ivresse aiguë</b> <b>Abus de cocaïne et amphétamines</b></p>
<p><b>Découplage de la phosphorylation oxydative</b></p>	<p>Salicylés Parachlorophénol</p>
<p><b>Stimulation du métabolisme hépatique</b></p>	<p>Sympathomimétiques</p>

### 2.2.3. Hyperthermie iatrogène par défaillance de la thermorégulation centrale.

La défaillance du contrôle de la thermorégulation est responsable d'une incapacité à mettre en œuvre les mécanismes de thermolyse nécessaires à l'équilibre thermique ; et ce, notamment dans les situations climatiques adverses (hygrométrie élevée, température ambiante importante, absence de ventilation). Le tableau n°3 donne des exemples de molécules responsables d'hyperthermie, tout en les classant selon la nature du trouble en cause. On y notera la part des troubles du comportement, du fait que l'adaptation comportementale aux expositions hyperthermiques y est perturbée. En conséquence, la personne atteinte ne cherche pas à se dévêtir, ne cherche pas non plus d'endroit plus frais, ne pense pas non plus à allumer un ventilateur, ce qui lui serait salutaire.

**A coté des médicaments responsables de troubles de la perception, n'oublions pas, le toxique le plus fréquent, l'alcool.**

Tableau n° 3 : Troubles de la thermorégulation associés aux médicaments (175 ;189)

Nature du trouble	Médicaments responsables
Diminution de la sudation	Antidépresseurs imipraminiques Antihistaminiques Diurétiques (déshydratation)
Diminution du rendement cardiaque	Diurétiques (hypovolémie) Bêta bloquants (dépression myocardique)
Diminution de la vasodilatation	Sympathomimétiques Alpha agonistes
Dépression des fonctions hypothalamiques	<i>Neuroleptiques</i> Alpha bloquants
Troubles du comportement	<i>Sédatifs</i> Opioïdes <i>Alcool</i>

#### 2.2.4. Conclusion.

On retiendra la place importante et le rôle polyfactoriel de certaines substances dans les hyperthermies iatrogènes ou provoquées par des toxiques. **Il s'agit des neuroleptiques et des situations liées à l'intoxication alcoolique, dont nous aurons à discuter en particulier dans d'autres chapitres de ce travail.**

### 2.3. **Maladies et syndromes rencontrés dans les troubles de la thermorégulation.**

#### 2.3.1. Introduction et présentation générale (6 ;175).

Ces affections pour la plupart, résument bien les matières déjà présentées du fait de leur lien connu avec des agents médicamenteux ou des toxiques présents dans les hyperthermies iatrogènes ; le tableau n° 4 en fait la liste non exhaustive. On y remarquera des atteintes dont la pathogénie est mixte.

Tableau n° 4 : Liste des principales affections responsables d'hyperthermie (175).

Types d'altération	Causes
Thermogenèse excessive	<p>Hyperthermie d'exercice  Coup de chaleur d'effort*  Hyperthermie maligne per-anesthésique  Syndrome malin des neuroleptiques*  Catatonie létale aiguë  Thyréotoxicose  Phéochromocytome  Intoxication par les salicylés  Abus de cocaïne, amphétamines et autres drogues  Delirium tremens  Etat de mal épileptique  Tétanos généralisé</p>
Thermolyse diminuée	<p>Coup de chaleur classique*  Pansement occlusif  Déshydratation  Troubles neurovégétatifs  Anticholinergiques  Syndrome malin des neuroleptiques*</p>
Troubles des fonctions hypothalamiques	<p>Syndrome malin des neuroleptiques*  Accidents vasculaires cérébraux  Encéphalites  Encéphalopathie de Gayet-Wernicke  Sarcoïdose et infections granulomateuses  Traumatismes crâniens</p>
(* Pathogénie mixte)	

### 2.3.2. Présentation de quelques maladies et syndromes rencontrés dans l'hyperthermie.

#### 2.3.2.1. Hyperthermie et coma. (23).

L'apparition de nouveaux antidépresseurs, IMAO et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ainsi que l'augmentation de la consommation d'ecstasy et de la cocaïne ont été à l'origine de la réapparition d'hyperthermies malignes d'origine toxique qui avaient pratiquement disparu. Résultant de l'effet d'un médicament ou d'une association médicamenteuse, ces hyperthermies peuvent dépasser 43°C et donc mettre en jeu le pronostic vital.

L'exploration clinique, pharmacologique et métabolique de ces syndromes révèle l'existence de 4 profils physiopathologiques. Cette démarche peut être proposée chez un patient comateux hautement fébrile, voire intubé en ventilation contrôlée.

- Eliminer tout d'abord formellement une **infection grave** bactérienne, virale ou parasitaire qui reste la principale cause de coma fébrile.
- Une réhydratation soignée peut suffire à faire disparaître l'hyperthermie en relation avec **l'intoxication à l'ecstasy**.
- En l'absence de correction rapide de la fièvre, l'administration d'un curare d'action rapide peut être associée à la disparition rapide de l'hyperthermie indiquant la présence d'un **mécanisme de thermogénèse musculaire accrue d'origine centrale**. En cas de défervescence thermique sous curare, l'exploration métabolique et l'administration de dantrolène permettent de distinguer les deux autres mécanismes :
  - ✓ L'hyperthermie s'associe à :
    - une augmentation du taux de créatine-phospho-kinase,
    - une acidose métabolique de type lactique,
    - une augmentation de la consommation d'oxygène et de la production de CO<sub>2</sub> dont témoigne une hypercapnie.

Ce profil évoque une fièvre d'origine musculaire primitive, **véritable analogue de l'hyperthermie maligne per-anesthésique**. Le dantrolène est alors souvent efficace, bien que cette efficacité puisse n'être que transitoire.

- ✓ L'hyperthermie ne s'accompagne pas d'une augmentation du taux de créatine-phospho-kinase. La consommation d'oxygène et la production de CO<sub>2</sub> sont normales. Ce profil évoque un trouble de la thermorégulation centrale. Ici le dantrolène est inefficace.

### 2.3.2.2. Intoxication à l'ecstasy (23 ;52 ;141 ;164)

**Cette hyperthermie est de mécanisme complexe.** Le toxique en cause est le 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) et, comme son nom l'indique, il s'agit d'un dérivé des amphétamines (164).

Chez l'animal expérimental, la MDMA stimule la libération de la sérotonine par les neurones sérotoninergiques en particulier au niveau du raphé dorsal. Normalement, la sérotonine libérée est récupérée par ces mêmes neurones. Mais en présence de MDMA, le processus de recapture est altéré, ce qui entraîne un déficit en sérotonine des cellules nerveuses. **Toutefois, chez les personnes intoxiquées au MDMA, il n'y a pas de signes cliniques en faveur d'un déficit sérotoninergique, déficit qui se manifeste par des troubles du sommeil, des fonctions sexuelles et de l'humeur.**

Deux mécanismes au moins sont intriqués pour expliquer ce syndrome (23)

- Un premier mécanisme de ce syndrome hyperthermique semble lié au comportement de groupe. Un spécialiste de la neurotoxicité du MDMA explique néanmoins ceci à propos d'expérience chez les rats et souris intoxiqués : quand ils restent seuls en cage, pas de problème, ils survivent ; par contre, en cas d'intoxication de plusieurs animaux confinés ensemble dans une petite cage, plusieurs meurent. Il y aurait donc une « toxicité grégaire ou d'agrégation » (164). L'effet hyperthermique de l'ecstasy est donc d'autant plus important que le nombre de personnes présentes sur le même site est lui-même important. Ce facteur donne une place importante aux conditions de consommation de l'ecstasy notamment lors d'une *raveparty*. L'isolation rompt donc ce mécanisme.
- Un second mécanisme est l'hyperactivité musculaire sans apparition de sensations de fatigue et de soif, **effet pharmacologique des amphétamines** qui favorise la constitution d'une déshydratation sévère. Celle-ci induit une vasoconstriction qui empêche la thermolyse. La réhydratation rompt donc ce cercle vicieux. Cet **effet pharmacologique des amphétamines** rapprocherait ces cas d'hyperthermie, de syndrome sérotoninergique et du syndrome malin des neuroleptiques, les amphétamines ayant un effet sur les systèmes sérotoninergique et dopaminergique. Rappelons le rôle important de ces deux neurotransmetteurs dans la thermorégulation.

### 2.3.2.3. Syndrome anticholinergique central (35 ;190 ;194).

Il se manifeste par un état de confusion classique et fébrile due à une prise massive médicamenteuse ou à un surdosage en produits à action anticholinergique tels que les

antidépresseurs imipraminiques, les antiparkinsoniens anti-cholinergiques et les neuroleptiques. En pratique psychiatrique courante, ces effets secondaires sont plus souvent dus aux correcteurs anti-cholinergiques qu'aux neuroleptiques eux-mêmes.

Le tableau est voisin du **syndrome malin des neuroleptiques** comportant des signes anti-cholinergiques centraux comme l'hyperthermie, la confusion, l'agitation, les hallucinations, le délire, la tachycardie et parfois des convulsions ; il s'y associe en plus plusieurs signes périphériques d'empoisonnement à l'atropine, comportant une mydriase, une **peau sèche**, une sécheresse buccale, une rétention d'urine et **une agitation qui s'oppose à l'akinésie** du syndrome malin des neuroleptiques et permettent avec l'anamnèse de faire le diagnostic dans les formes mineures.

Il provoque donc souvent une aggravation du tableau psychiatrique avec ou sans agitation. Enfin, un âge avancé prédispose à cette complication.

Le traitement consiste en des mesures symptomatiques ainsi qu'à l'utilisation du salicylate de physostigmine, un inhibiteur de la cholinestérase.

#### 2.3.2.4. Syndrome sérotoninergique (22; 23).

Ce syndrome résulte dans l'immense majorité de cas d'interactions médicamenteuses que l'utilisateur doit connaître. Son incidence n'est pas connue. Le syndrome sérotoninergique est le plus souvent bénin ; cependant, des formes fatales existent. Son traitement est symptomatique.

Le syndrome sérotoninergique résulte d'une association de substances augmentant la concentration de sérotonine au niveau de ses récepteurs (tout particulièrement le 5-HT<sub>1A</sub>), mais d'autres neuromédiateurs pourraient être impliqués, ainsi que des facteurs individuels et familiaux. Ainsi, la question du rôle de la dopamine a été posée. Certains auteurs ont suggéré que l'augmentation du taux de sérotonine agit au moins partiellement par le biais d'une déplétion dopaminergique liée à une inhibition de sa libération. Ceci expliquerait la parenté des tableaux cliniques du syndrome malin des neuroleptiques et de syndrome sérotoninergique.

Les molécules en cause sont :

- les substrats de la sérotonine (tryptophane) ;
- les inhibiteurs de son métabolisme (IMAO) ;
- les substances augmentant sa libération ou limitant sa recapture (Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), *ecstasy*).

Le syndrome sérotoninergique se caractérise par un tableau associant :

- des troubles neurologiques : agitation, confusion, **myoclonies**, tremblements, syndrome pyramidal, ataxie, **hypertonie musculaire, trismus, convulsions, coma** ;
- des troubles neurovégétatifs : mydriase, sueurs, tachycardie, hyperthermie, frissons, hypotension, diarrhée, troubles du rythme ventriculaire et arrêt respiratoire ;
- des anomalies biologiques : hyperglycémie, leucocytose, hypokaliémie, acidose lactique, hypocalcémie, CIVD, rhabdomyolyse (dont témoigne l'élévation du taux de créatine-phospho-kinase).

Beaucoup de ces signes existent dans le syndrome malin des neuroleptiques. La présence de myoclonies plaide en faveur du syndrome sérotoninergique. On peut aussi utiliser les critères diagnostiques du tableau n°5.

Tableau n°5 : critères diagnostiques proposés pour le syndrome sérotoninergique (22).

Au moins trois des signes cliniques suivants sont présents, et ceci coïncide avec l'addition d'un agent sérotoninergique à un traitement augmentant l'activité sérotoninergique, ou à une augmentation de la posologie de ce dernier :

- **Changements dans l'état mental (hypomanie ou confusion) ; Agitation ; Myoclonies ; Hyperreflexie ; Tremblements ; Incoordination ;**
- **Hypersudation ; Frissons, Diarrhée ; Hyperthermie.**

Les autres étiologies possibles ont été éliminées (infectieuses, métaboliques, toxiques)

Un traitement neuroleptique n'a pas été entrepris ou augmenté de posologie préalablement à l'apparition des signes cliniques.

La prescription croissante d'antidépresseurs sérotoninergiques ainsi que leur association à d'autres psychotropes peut donc être à l'origine de ce syndrome potentiellement léthal. Sa survenue doit être évitée par une meilleure connaissance des associations thérapeutiques à risques (voir les monographies Vidal ®).

#### 2.3.2.5. Hyperthermie maligne per-anesthésique (27 ;44 ;94 ;118 ;173 ;190).

L'hyperthermie maligne per-anesthésique est une myopathie hypermétabolique iatrogène caractérisée par des contractions musculaires importantes et persistantes, lesquelles engendrent un déséquilibre du métabolisme anaérobie et aérobie qui causent une importante élévation de la température centrale (118).

L'hyperthermie maligne per-anesthésique se développe en général chez des sujets génétiquement prédisposés après une exposition à certains agents pharmaceutiques. Cette réaction est plus fréquente avec les produits anesthésiques inhalés, comme l'halothane, notamment quand il est combiné à l'utilisation de succinylcholine. D'autres médicaments peuvent être associées à l'hyperthermie maligne per-anesthésique : les myorelaxants du muscle squelettique, les parasympatholytiques (dont les anti-cholinergiques), les sympathomimétiques, les glucosides cardiaques, la quinidine éthylique et la caféine. Les stress environnementaux comme l'activité physique, les états émotionnels extrêmes, les insuffisances musculaires avérées et l'exposition à des chaleurs excessives peuvent aussi exacerber ce syndrome toutefois ces facteurs secondaires restent très rares à l'hôpital ( 118).

La fréquence de l'hyperthermie maligne per-anesthésique est de 1/15000 pour les anesthésies chez l'enfant contre seulement de 1/40000 à 1/50000 dans l'anesthésie de l'adulte ; en conséquence plus de la moitié des cas sont rapportés pour des jeunes patients de moins de 15 ans (118;190). Le risque de développer une hyperthermie maligne per-anesthésique est accrue chez les personnes porteuses d'affections musculo-squelettiques congénitales et/ ou de syndromes musculo-squelettiques héréditaires et pour celles bénéficiant d'une chirurgie du système musculo-squelettique (ostéosynthèse, opérations des yeux, problèmes ORL). La susceptibilité semble être génétiquement déterminée par un processus autosomique dominant, et ce, dans à peu près la moitié des cas. Dans 60 % à 70 % des cas, l'issue est fatale par coagulopathie, insuffisance rénale. On relève souvent des antécédents familiaux d'accident pendant une anesthésie (190).

Le tableau associe signes cliniques et biologiques (44) :

- Les signes s'observent dans des délais variables, allant de quelques minutes à quelques heures après une induction anesthésique. On observe :
  - une tachycardie brutale, régulière ou perturbée par des extrasystoles ventriculaires ou polymorphes,
  - une tachypnée,
  - une cyanose marquée,
  - une température centrale qui s'élève rapidement,
  - une rigidité musculaire diffuse, souvent intense, avec fasciculations,
  - un trismus qui résiste et s'accroît lors de l'injection de curare,
  - la pression artérielle chute tardivement, un collapsus initial étant de mauvais pronostic.
- Crise métabolique fulminante, l'hyperthermie maligne s'accompagne d'une accélération du métabolisme musculaire responsable d'une augmentation considérable de la consommation en oxygène, de la production de CO<sub>2</sub> et d'acide lactique.

On observe :

- une désaturation marquée du Sang veineux,
- une élévation considérable de la PaCO<sub>2</sub>,
- une acidose métabolique avec élévation du taux de lactate,
- une kaliémie élevée, parfois menaçante
- une hypocalcémie et une hyperphosphorémie,
- une hypomagnésémie,
- une myolyse qui dépend de l'intensité et de la durée de la contraction musculaire. La créatine-phospho-kinase est augmentée de même que les transaminases ALAT et ASAT. Une myoglobulinémie et une myoglobulinurie transitoires peuvent s'observer.

Le mécanisme physiopathologique primitif lié à l'hyperthermie maligne per-anesthésique est un déficit du canal de libération du calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique (118). Ce déficit correspondrait à une ouverture anormalement prolongée de ce canal calcique. Cette ouverture anormale répondrait à une anomalie de structure de la protéine constituant le canal calcique ( le récepteur à la ryanodine). Cette anomalie de structure serait elle-même consécutive à des mutations affectant la région du gène codant pour

le récepteur de la ryanodine sur le chromosome 19 (94 ;173). Des anomalies de structure d'autres protéines sont impliquées dans la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique. Par exemple, le canal calcium du tubule T (récepteur à la dihydropyridine) ou la calséquestrine, sont susceptibles d'aboutir aux mêmes mécanismes physiopathologiques (173).

La libération excessive du calcium cause une augmentation du calcium du cytosol, des contractions excessives, une consommation accrue d'oxygène, et élève la température avec consommation des composés phosphatés hautement énergétiques (27 ; 94). Nous sommes alors en face d'un hypermétabolisme cellulaire important menant à une augmentation de la thermogénèse qui excède alors de 10 fois celle du métabolisme basal (118). L'épuisement énergétique limite la recapture du calcium par le sarcoplasme, causant des lésions de la membrane et sa destruction, qui augmentent en plus l'entrée du calcium dans la cellule et la sortie du potassium et des acides uriques et lactiques (dus à la glycolyse anaérobie), causant l'acidose. Il y a ainsi largage des autres constituants du myocyte, comme la myoglobine, dont résulte la myoglobinurie (27).

#### 2.3.2.6. Coup de chaleur classique et hyperthermie maligne d'effort (92 ;118 ;175).

Ces deux affections font ici l'objet d'une partie commune car pour beaucoup, il s'agit de la même maladie connue sous le terme de coup de chaleur. On rappelle donc la définition du coup de chaleur (dit classique) selon le Dictionnaire de Terme de Médecine Garnier / Delamare : « Nom donné à un ensemble d'accidents souvent mortels, causés tantôt par l'irradiation solaire (insolation), tantôt par une chaleur excessive (climat chaud et humide, foyers des chaudières à vapeur, etc.) ». La définition de l'hyperthermie maligne d'effort (ou encore coup de chaleur d'exercice) étant d'après la même source : « Syndrome d'apparition brutale, déclenché par un effort musculaire intense et prolongé en ambiance chaude et humide, chez des sujets en pleine santé ».

Ainsi on observe que les patients victimes d'un coup de chaleur classique sont différents à plus d'un titre de ceux atteints du coup de chaleur pendant un exercice musculaire intense (hyperthermie d'effort). Le tableau n°6 résume ces différences (92).

Ceci étant dit, le coup de chaleur est la plus fréquente des affections graves liées à l'excès de chaleur. Il est inutile de préciser qu'il apparaît principalement durant l'été quand la température ambiante dépasse les 32°C et que l'hygrométrie est importante.

Tableau n°6 : Caractéristiques des deux formes de coup de chaleur (92).

Caractéristiques	Coup de chaleur classique	Hyperthermie maligne à l'effort
Groupe d'âge	Sujet âgé	Sujet jeune
Epidémique	Oui	Non
Maladies préexistantes	Souvent	Non
Climat	Vagues de chaleur prolongées	Variable
Sudation	Souvent absente	Peut être présente
Troubles acido-basiques	Alcalose respiratoire	Acidose lactique
Rhabdomyolyse	Rarement	Fréquemment
Insuffisance rénale	Rarement	Fréquemment
Hyperuricémie	Moyenne	Marquée

Comme nous l'avons vu, le coup de chaleur durant un exercice musculaire intense est fréquent chez le sujet jeune en bonne santé mais non habitué à de tels exercices dans la chaleur (athlètes en plein air, recrues militaires durant les entraînements, pèlerins à La Mecque, mineurs de fond, participants à des parades). Par contre, le coup de chaleur classique apparaît généralement chez les personnes plus âgées ou chez des personnes aux potentiels physiologiques amoindris durant les vagues de chaleur saisonnières. La présence d'une maladie invalidante chronique, d'un alcoolisme, d'une paraplégie, d'une schizophrénie ou encore d'une sénilité rendent les individus qui en sont atteints plus fragiles face à la chaleur en excès. Enfin, le coup de chaleur est plus fréquent après prise de barbituriques, de bêtabloquants, anti-cholinergiques ou encore de tout autre agent touchant à un des mécanismes de la thermolyse.

Pour l'hyperthermie maligne d'effort, deux mécanismes sont invoqués à l'origine de la crise d'hyperthermie, soit central, soit musculaire. En fait, les deux peuvent être associés (173).

- Un dysfonctionnement musculaire est très fréquent. Dans un peu plus de 10 % des cas, les tests de contracture à l'halothane et à la caféine sont positifs. Ces sujets sont alors considérés comme susceptibles de déclencher une hyperthermie maligne per-anesthésique lors d'une anesthésie générale. Lorsqu'elle est possible, une exploration familiale est alors conduite. Dans plus de 90 % des cas, des anomalies de la

contraction, des anomalies morphologiques ou histo-enzymologiques, des dysfonctionnements du métabolisme énergétique musculaire exploré par spectroscopie de RMN sont mis en évidence.

- Des anomalies du comportement thermique en cours d'effort, variables en importance, ont été trouvées dans un certain nombre de cas. Une atteinte cérébelleuse a été mise en évidence par IRM cérébrale.

#### 2.3.2.7. Catatonie létale aiguë de Stauder (188 ;190).

Elle fut décrite avant les neuroleptiques, sous le terme de *delirium acutum* par Calmeil en 1832, puis par de nombreux auteurs, dont Marchand, Courtois et Toulouse sous le terme d'encéphalite psychosique aiguë azotémique en 1929, et pour finir par Stauder en 1934. La catatonie létale selon les auteurs ne serait qu'un syndrome plutôt qu'un diagnostic spécifique.

La catatonie létale aiguë débute par des prodromes développés sur deux semaines marqués par des troubles de l'humeur, insomnie, anorexie.

Ensuite, apparaît une grande excitation psychomotrice permanente, avec comportements auto ou hétéro agressifs, anorexie, mutisme, stéréotypies, catalepsie, et hypertonie musculaire variable.

Des troubles neurovégétatifs importants apparaissent : hyperthermie, tachycardie, hypertension artérielle.

Cette excitation peut durer plusieurs heures à plusieurs semaines, pour aboutir à la mort dans un état stuporeux terminal avec coma et collapsus cardio-vasculaire.

On a pu identifier une série de 292 cas jusqu'en 1960. Leur étude a permis de mettre en évidence la catatonie létale aiguë comme un syndrome parfois lié à d'autres affections : maladie d'Addison, de Cushing, des tumeurs cérébrales, des traumatismes crâniens, mais aussi étiologies toxiques ou infectieuses. Malheureusement, le taux de créatine-phospho-kinase n'a été recherché qu'à trois reprises dont deux positives.

Certains auteurs considèrent qu'il existe une certaine ressemblance avec le syndrome malin des neuroleptiques. Plus récemment, d'autres auteurs ont suggéré que le syndrome malin des neuroleptiques représente la forme clinique iatrogène de la catatonie létale aiguë. Cette dernière reste très peu connue, le diagnostic étant souvent porté en termes descriptifs vagues. Les études de Schmidt et Zacher portant sur 50 cas de catatonie létale aiguë montrent que les 25 cas traités par neuroleptiques sont tous décédés, alors que 25 cas traités par sismothérapie ont tous survécu.

Le diagnostic différentiel est difficile et dans tous les cas, il faut arrêter les neuroleptiques. Toutefois, bien que ces deux syndromes ne soient pas distinguables cliniquement, le fait d'observer des cas de syndrome malin des neuroleptiques chez des patients non psychotiques justifie la réalité de la distinction entre ces deux syndromes.

Puisque le dantrolène a été efficace dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques et de l'hyperthermie maligne per-anesthésique, il pouvait être efficace en cas de catatonie létale aiguë. La bonne réponse clinique obtenue avec le traitement par dantrolène chez des patients atteints de catatonie létale aiguë, laisse penser qu'il peut exister un trouble de l'homéostasie calcique chez ces patients. A l'opposé de l'hyperthermie maligne per-anesthésique, cette dysfonction pourrait être secondaire à des stimuli du système nerveux central.

### 3. CONCLUSION.

La température corporelle est le résultat d'un équilibre complexe entre les moyens de production et d'élimination de la chaleur.

La contraction musculaire est la source principale de la thermogenèse ; c'est aussi le seul moyen permettant d'augmenter de façon très importante la production calorique, et ce au dépend d'une dépense énergétique importante pouvant mener le myocyte strié à la crise énergétique, voire à des dommages conduisant à la rhabdomyolyse.

La sudation ou transpiration est, quant à elle, le seul « contre-pouvoir » efficace face à une augmentation de la thermogenèse (métabolisme musculaire et / ou les conditions climatiques). Elle aussi est très variable ; elle peut en outre, quand elle est importante, mener à une rapide déshydratation qui va la limiter.

De nombreuses situations sont donc en mesure de rompre cet équilibre. Dans notre travail nous retiendrons le rôle de certaines substances qui limitent la thermolyse et / ou augmente la thermogenèse, substances pouvant donc conduire à une hyperthermie. Il s'agit :

- des neuroleptiques : effets propres, propriétés anticholinergiques, syndrome malin des neuroleptiques ...,
- de l'alcool : nombreuses situations de l'alcoolisme aigu et /ou chronique, sevrage alcoolique et delirium tremens...

Nous retiendrons aussi les situations propices au déséquilibre que sont les climats extrêmes (ambiance chaude et humide), les états de déshydratation, les situations d'agitation importante (contrôlée ou non).



**Chapitre II**  
**NEUROLEPTIQUES, TIAPRIDE ET**  
**LEURS EFFETS INDESIRABLES**



## 1. INTRODUCTION (9 ;86 ;104 ;124).

Les neuroleptiques sont essentiellement prescrits dans le traitement des affections psychotiques dont ils ont profondément modifié le pronostic dès leur apparition dans les années 50. Ainsi depuis leur première utilisation, le nombre de lits en Psychiatrie a chuté de 75 % (86 ;124). Bien que d'autres facteurs aient contribué à ce changement, ils sont de moindre importance si on les compare à l'impact de la chimiothérapie antipsychotique, ou l'usage des neuroleptiques, ces deux dénominations étant presque synonymes. Le mode d'action de ces molécules est principalement utile dans le traitement des symptômes de la maladie psychotique. Quant à lui, le terme de **neuroleptique** correspond à l'effet secondaire le plus fréquent de ces produits, à savoir leur **effet extrapyramidal**. Si l'on veut mettre l'accent sur leur effet thérapeutique majeur, on parle alors de médicaments **antipsychotiques** (104).

La décision du choix du terme antipsychotique est prise par de nombreux auteurs anglo-saxons car jusqu'à récemment, tous les médicaments réellement antipsychotiques produisaient d'importants effets secondaires neurologiques et en conséquence étaient connus comme **neuroleptiques**. Mais la clozapine et d'autres nouveaux antipsychotiques présentent moins d'effets secondaires moteurs que les antipsychotiques traditionnels. Pour cette raison, le terme antipsychotique leur paraît préférable pour décrire ces médicaments. Néanmoins, cette affirmation n'est corroborée ni par le mode d'action, ni par l'expérience clinique, en conséquence même si les neuroleptiques connaissent d'importantes variations quant à leurs effets neurologiques et ce d'une molécule à l'autre et d'un patient à l'autre ; la pratique montre que même les molécules dites atypiques sont susceptibles de développer les effets indésirables correspondants à la définition des neuroleptiques.

Ajoutons encore qu'il existe des **neuroleptiques « masqués »**. On utilise ces molécules ou de molécules apparentées dans d'autres indications que le traitement de la psychose (le métoclopramide comme antiémétique par exemple, voir aussi tableau n°7). Cet usage doit faire élargir la notion d'antipsychotique.

## 2. HISTORIQUE (104).

Les premiers neuroleptiques synthétisés ont été la chlorpromazine, composée en 1950 par le chimiste P. Charpentier dans les laboratoires de Rhône Poulenc et la réserpine, en 1952, par Muller, Schittler et Bein, des Laboratoires Ciba de Bâle. Bien qu'étudiée au plan pharmacologique par S. Courvoisier, la chlorpromazine aurait pu rester inexploitée, si H Laborit physiologiste et chirurgien au Val de Grâce, n'avait demandé à Rhône Poulenc de lui fournir une molécule phénothiazinique ayant des effets centraux supérieurs à ceux de la prométhazine (Phénergan ®); le but était de diminuer l'anxiété préopératoire et de potentialiser l'action des anesthésiques. Laborit a publié ses observations en février 1952. Dans cette première communication, évoquant « un nouveau stabilisateur végétatif », il décrit l'usage du produit en anesthésiologie, mais laissa également entendre d'éventuelles applications psychiatriques, en signalant un effet de « désintéressement du malade pour ce qui se passe autour de lui ».

Quelques jours plus tard apparaît la première publication psychiatrique de la chlorpromazine, signée de Hamon J. *et al*, neuropsychiatres au Val de Grâce, et portant sur un cas d'agitation maniaque, traité par une association de chlorpromazine et péthidine, puis par électrochocs. De mai à juillet 1952, apparaissent plusieurs publications de Delay, Deniker et Harl utilisant le nouveau produit seul, en traitement « continu et prolongé » chez des patients psychotiques, surtout aigus. L'intérêt de la monothérapie est également souligné. D'autres auteurs travaillent en même temps, dont Deschamps, Brisset ou Ey, et utilisent le produit en association dans différentes techniques de cure de sommeil; on parle alors « d'hibernation artificielle ». À partir de 1953 - et alors que de nombreuses équipes françaises travaillent sur la chlorpromazine - débutent les premiers travaux cliniques au Canada et aux Etats-Unis. Les premières publications nord-américaines apparaissent dans *Archives of neurology psychiatry* (Lehmann) en février 1954 et dans le *American Journal of Psychiatry* (Kinross-Wright) en juin 1955.

Ces premières publications utilisent diverses dénominations pour la chlorpromazine : ganglioplégique, neurolytique, neuroplégique, psychoplégique, ataraxique, tranquilisant. Cette dernière dénomination l'emportera pendant longtemps aux Etats-Unis, où les neuroleptiques seront appelés « *major- tranquilizers* », l'adjectif « *major* » les distinguant des benzodiazépines, « tranquilisants mineurs ». En France, suite aux travaux du psychiatre suisse Steck mettant en évidence le syndrome extrapyramidal commun à la chlorpromazine et à la réserpine, Delay et Deniker introduisent en 1954 le terme de « **neuroleptique** », pour signifier cette « **prise sur les nerfs** ». Quant à la chlorpromazine, elle recevra divers noms

commerciaux : c'est le nom de Largactil® qui sera imposé, signifiant la « large action » du nouveau médicament.

Dans les travaux de langue anglaise, le terme « neuroleptique » s'est progressivement substitué à celui de « **tranquillisant majeur** », pour être remplacé à son tour, ces dernières années, par le terme « **d'antipsychotique** ».

Au moment de la découverte des neuroleptiques, leur mode d'action était totalement inconnu et seuls leurs effets secondaires pouvaient en donner quelques indications. La dopamine n'a été identifiée comme neuromédiateur central qu'en 1957 et ce n'est qu'en 1963 que le **blocage des récepteurs dopaminergiques centraux**, sera reconnu comme le principal effet des neuroleptiques. La découverte des premiers neuroleptiques doit donc autant à la recherche fondamentale à partir d'hypothèses rigoureuses qu'à l'intuition des chercheurs. L'halopéridol, chef de file des butyrophénones, est synthétisé par P Janssen en 1958. Les thioxanthènes sont inventés par Lundbeck (Copenhague) en 1959. Le sulpiride, chef de file des benzamides, est commercialisé en 1968. Les remarquables effets antipsychotiques de la clozapine sont décrits par des psychiatres allemands et autrichiens dès 1966 ; toutefois, la molécule est écartée du fait de ses effets secondaires hématologiques au milieu des années 1970 pour être finalement réintroduite dans des protocoles rigoureux d'utilisation à partir de la fin des années 1980. Actuellement, 26 molécules sont commercialisées en France comme neuroleptiques (cinq d'entre elles disposent d'une forme à action prolongée et deux existent uniquement sous cette forme).

### 3. DEFINITIONS ET MODE D'ACTION.

#### 3.1. Neuroleptiques.

Selon l'ANDEM (9) : « La définition des neuroleptiques de Delay et Deniker reste toujours valable. L'existence de rares molécules (neuroleptiques dits atypiques : certains benzamides, la clozapine) à effet antipsychotique et manifestant peu ou pas telle ou telle des cinq caractéristiques précitées, n'est pas de nature à remettre fondamentalement en question la définition de Delay et Deniker. Cela se vérifie d'autant plus que **la pratique montre que ces molécules semblent bien susceptibles de développer ces cinq caractéristiques**, en fonction des posologies administrées, de la susceptibilité individuelle du sujet qui les reçoit, des associations médicamenteuses pratiquées, etc. »

Cette définition est la suivante : les cinq caractéristiques psycho-biologiques des neuroleptiques selon Delay et Deniker sont ( 9; 124):

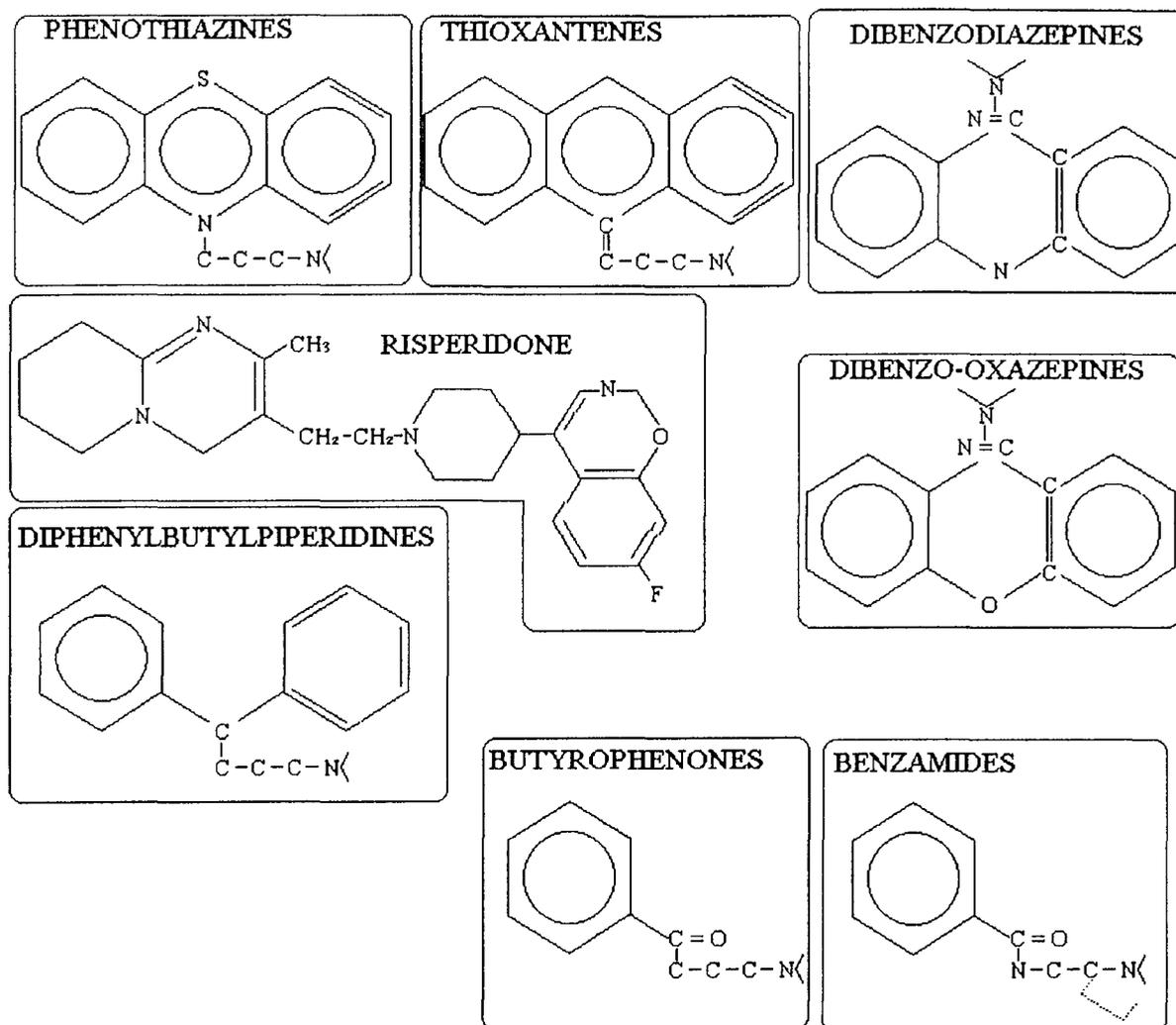
- la création d'un état d'indifférence psychomotrice d'un type spécial, impliquant une hypersomnie réversible par stimuli banals, une diminution de l'activité locomotrice spontanée et provoquée, avec inhibition des réflexes conditionnés ainsi que de l'apprentissage, et une tendance à la catalepsie. Ces données expérimentales se traduisent en clinique par la rareté et la lenteur des mouvements, l'amimie, l'indifférence psychique, la neutralité émotionnelle, sans altérations grossières de la conscience et des facultés intellectuelles. **On parle aussi d'une action psycholeptique sans action hypnotique et de création d'indifférence psychoaffective.**
- une efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation, se traduisant par la **sédation des états maniaques** et des manifestations d'agressivité et d'impulsivité chez les malades psychotiques. **On parle ici d'une action inhibitrice sur l'excitation, l'agitation et l'agressivité.**
- une réduction progressive (**action réductrice**) de troubles psychotiques aigus et chroniques, qui implique **l'action antihallucinoïde, l'action antidélirante** et l'action stimulante sur les états autistiques (**action anti-autistique**).
- une production de syndromes extrapyramidaux et végétatifs (modifications de la régulation thermique, du pouls, de la tension artérielle, des sécrétions du métabolisme; troubles dyskinétiques paroxystiques, syndrome parkinsonien et pathologie de type post-encéphalitique : akinésie, hyperkinésie, hypertonie). Il s'agit de **manifestations secondaires psychomotrices, neurologiques et neurovégétatives.**
- des **effets sous-corticaux dominants**, impliquant notamment le diencephale et la substance réticulée et rendant compte des effets secondaires neurologiques cités ci-dessus.

### 3.2. Structure des neuroleptiques.

La structure chimique des neuroleptiques permet d'isoler trois grands groupes de produits :

- les phénothiazines (auxquelles se rattachent par parenté structurelle, les thioxanthènes, les diphenylbutylpipéridines, les dibenzodiazépines, et des dibenzo-oxazépines ; voir figure n°3) ;
- les butyrophénones ;
- les benzamides.

Figure n°3 : Structure générale des neuroleptiques (104)



### 3.3. Neuroleptiques « masqués ».

Ce terme désigne, chez certains praticiens, des molécules ou des composés appartenant aux phénothiazines, aux benzamides ou aux butyrophénones, qui connaissent des indications diverses : **antiémétiques, antivertigineux, traitements symptomatiques des bouffées de chaleur, antispasmodiques, somnifères et hypno-sédatifs, antidépresseurs et autres.**

Ce terme de « neuroleptique masqué » devrait être récusé (9). Effectivement, les résumés des caractéristiques du produit de ces médicaments, tels que ceux-ci ont été acceptés par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (et donc reproduits en tant que fiches signalétiques dans le VIDAL®), **signalent bien, pour la plupart, qu'il s'agit de neuroleptiques et citent tous les effets secondaires, incidents et accidents propres à cette classe des médicaments.** Par conséquent, ces médicaments doivent être envisagés comme

des neuroleptiques à part entière et donc obéissant aux mêmes contre-indications et aux mêmes précautions d'emploi que les autres neuroleptiques.

Tableau n°7 : Neuroleptiques retrouvés dans certaines spécialités pharmacologiques (9 ;104).

Indications	D.C.I.	Noms commerciaux et commentaires
<b>Antiémétiques</b>	alizapride	Plitican ®
	métoclopramide	Anausin ®, Primpéran ®, Primpéroxane ®, Prokinyl ®
	dompéridone	Motilium ®, Péridys ®
	métopimazine	Vogalène ®
	acépromazine	Plégicil ®
<b>Antivertigineux</b>	flunarizine	Sibélium ®
<b>Bouffées de chaleur</b>	véralipride	Agréal ®
<b>Antispasmodiques</b>	halopéridol	Vésadol ® (+ buzépide )
<b>Somnifères et hypno-sédatifs</b>	niaprazine	Nopron ®
	acépromazine	Noctran 10 ® (les deux et clorzébate )
	acéprométazine	Mépronizine ® (méprobamate + acéprométazine);
<b>Antidépresseurs</b>	fluphénazine	Motival ® ( + nortriptyline)
<b>Autres indications</b>	prométhazine	Phénergan ®
	métoclopramide	Céphalgan ®, Migpriv ®

### 3.4. Mode d'action des neuroleptiques (104 ; 124).

#### 3.4.1. Introduction.

Les neuroleptiques sont des molécules agissant au niveau de la neurotransmission : ce sont des antagonistes des récepteurs des neuromédiateurs. Leur action est principalement centrale, mais des effets périphériques sont possibles.

Les principales cibles sont les récepteurs dopaminergiques centraux, plus particulièrement les récepteurs D1 et D2.

Mais d'autres récepteurs peuvent être concernés :

- les récepteurs à la sérotonine ( 5HT2 et 5HT3) ;
- les récepteurs à l'histamine (H1) ;
- les récepteurs à l'acétylcholine (récepteurs muscariniques  $\mu$ ) ;
- les récepteurs à la noradrénaline ( $\alpha 1$ );
- les récepteurs au GABA.

Les neuroleptiques interféreraient également avec le glutamate (acide aminé exciteur) et avec certains neuropeptides ( neurotensine, cholécystokinine).

### 3.4.2. Effets sur les systèmes dopaminergiques (86 ; 104).

Au plan moléculaire, on admet qu'il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques que l'on peut répartir en deux groupes :

- le groupe D1 qui comporte les récepteurs D1 et D5, positivement couplés à l'adénylcyclase ;
- le groupe D2 qui comporte les récepteurs D2, D3, et D4, négativement couplés à l'adénylcyclase..

Les récepteurs D2 ont été les mieux étudiés dans la perspective de l'action clinique des neuroleptiques et certains auteurs ont établi une corrélation entre l'affinité des neuroleptiques pour ces récepteurs D2 et leurs posologies cliniquement efficaces. Aussi est-il courant de lire que la capacité de ces agents à bloquer le récepteur D2 est fortement corrélée avec l'importance relative de leurs effets cliniques (86).

**Au plan cellulaire**, les récepteurs peuvent être pré-synaptiques, post-synaptiques, ou autorécepteurs :

- les récepteurs pré-synaptiques sont localisés sur l'axone du neurone dopaminergique ;
- les récepteurs post-synaptiques se situent sur le corps cellulaire du neurone post-synaptique et peuvent être de tous types :
  - les récepteurs D1 et D2 sont les plus répandus
  - les récepteurs D3 se rencontrent surtout dans le système limbique ( contrôle des émotions et opérations cognitives)
  - enfin les D4 et D5 sont peu abondants ;
- les autorécepteurs sont localisés sur le neurone dopaminergique et leur rôle consiste en une inhibition de la synthèse de dopamine. Ils sont de type D2 ou D3 , mais jamais de type D1 ou D5.

**Au plan anatomique**, les corps cellulaires des neurones dopaminergiques s'organisent en noyaux qui se situent au niveau du mésencéphale. Les histo-anatomistes ont décrit trois agrégats de neurones dopaminergiques dans **le tegmentum** : le noyau A10 dit de Tsai, impair et médian, situé dorsalement, correspond à l'aire tegmentale ventrale (ATV) ou tegmentum mésencéphalique ventral (TVM) ; il se prolonge latéralement par le noyau A9 ou aire tegmentale latérale, qui n'est autre que la substance noire pars compacta (SNPC) ou locus niger, l'aire A8 se situant en position plus caudale par rapport à A9 (13).

Les terminaisons axoniques se projettent sur trois grands type de structures, ce qui permet de distinguer le **système mésostriatal** (ou nigro-strié), le **système mésolimbique** (septum, tubercule olfactif, nucleus accumbens, amygdale et hippocampe), **et le système mésocortical** (cortex préfrontal antéromédian, suprarhinal, périrhinal et cingulaire antérieur).

Toutefois, ces différents groupes de neurones mésencéphaliques adressant des projections divergentes susceptibles d'innover de manière profuse plusieurs cibles rend cette description, en particulier pour les systèmes mésocortical et mésolimbique, un peu artificielle ( par exemple, les neurones situés entre L'ATV et le locus niger projettent volontiers dans le septum et le striatum ).

Outre les noyaux mésencéphaliques, plusieurs noyaux sont aussi localisés au niveau de l'hypothalamus.

Au total, on décrit actuellement :

- les voies aboutissant au striatum (système mésostriatal) et notamment la voie nigro-striatale, qui va du locus niger vers le néostriatum (noyau caudé et putamen). **Cette voie est impliquée dans les effets extrapyramidaux des neuroleptiques** : le blocage des récepteurs dopaminergiques du néostriatum (qui sont de type D2) empêche ces derniers d'exercer leurs fonctions inhibitrices sur les neurones cholinergiques de type  $\mu$  du striatum. L'hyperactivité cholinergique qui en découle (et qui est insuffisamment compensée par les effets antimuscariniques centraux des neuroleptiques) rend compte du syndrome pyramidal sous neuroleptiques ; elle peut être corrigée par des médicaments anti-cholinergiques. De plus, une hyperactivité des récepteurs de cette zone, notamment ceux de type D2, et ce suite à une action prolongée de neuroleptiques, pourrait être à l'origine des dyskinésies tardives ;
- les voies aboutissant au système limbique (système mésolimbique) et au cortex frontal et préfrontal (système mésocortical). Les effets des neuroleptiques sur ces systèmes pourraient être à l'origine de leur action thérapeutique :

- les voies mésolimbiques seraient impliquées dans une série de manifestations qui vont de l'initiation du mouvement jusqu'à certaines conduites compulsives et à la régulation thymique ;
- les voies mésocorticales participeraient aux manifestations mnésiques et cognitives.
- les voies partant de l'hypothalamus :
  - la voie diencephalospinale serait impliquée dans la perception de la douleur ;
  - la voie incertohypothalamique serait impliquée dans la régulation thermique ;
  - la voie tubéro-infundibulaire est impliquée dans l'inhibition de la sécrétion de prolactine, d'où hyperprolactinémie sous neuroleptiques, ce qui explique l'aménorrhée, la diminution de désir sexuel et les gynécomasties observées sous traitement neuroleptiques au long cours.

#### 3.4.3. Effets sur les autres systèmes de neurotransmission.

Ces dernières années les **systèmes sérotoninergiques centraux** ont occupé une place croissante dans la recherche sur l'action thérapeutique des neuroleptiques. En effet, la sérotonine (HT) interagit à plusieurs niveaux avec la dopamine :

- au niveau cellulaire, la dopamine ou la lévodopa influent sur la synthèse de la sérotonine, la réciprocité étant également vraie ;
- au niveau synaptique, on sait que plusieurs neurones sérotoninergiques se trouvent en rapport avec les neurones dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticaux : la plupart des neuroleptiques ayant une affinité pour les récepteurs D2, D3 et D4 sont également bloqueurs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> ;
- au niveau interneuronal, les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques sont également antagonistes, la sérotonine inhibant l'activité dopaminergique.

L'étude des récepteurs sérotoninergiques (en particulier les 5-HT<sub>3</sub>), devrait permettre de mieux comprendre ces interactions.

Les neuroleptiques agissent aussi sur les  **systèmes cholinergiques**  :

- de façon directe en bloquant les récepteurs  $\mu$  centraux et périphériques ;
- de façon indirecte, ils déséquilibrent le rapport nigro-striatal entre dopamine et acétylcholine et ce, en faveur de cette dernière. Ceci est à l'origine d'une hyperactivité cholinergique relative qui entraîne le syndrome parkinsonien.

L'antagonisme des neuroleptiques pour les  **récepteurs adrénergiques  $\alpha$ -1**  rend compte de leurs effets hypotenseurs (hypotension orthostatique). Ce blocage est très variable selon les neuroleptiques et serait en relation avec l'effet sédatif de la molécule.

Plusieurs neuroleptiques exercent aussi une importante  **activité antihistaminique**  de type H1 qui pourrait également être en rapport avec l'effet sédatif.

**Voir aussi le tableau n° 13 dans la partie sur les effets indésirables des neuroleptiques.**

#### 3.4.4. Classes chimiques et effets sur les systèmes de neurotransmission.

De façon générale, l'affinité des neuroleptiques pour les différents récepteurs est très variable selon les sous-groupes pharmacologiques structurels et les produits mêmes (voir aussi les tableaux n°8 et 9).

**Les phénothiazines aliphatiques** , dont la chlorpromazine et le lévopromazine, ont une affinité relativement faible pour les récepteurs D2 ; ceci explique le peu d'effets extrapyramidaux rencontrés pour ces produits. Mais leur activité antimuscarinique, sympathique et parasympathique est relativement plus importante, ce qui se traduit par une sédation et des effets neurovégétatifs plus remarquables. Par contre les phénothiazines à chaîne pipérazinée comme la fluphénazine ou la perphénazine ont moins d'effets antimuscariniques et neurovégétatifs et plus d'effets antagonistes D2, ce qui rend compte de la plus grande fréquence d'effets extrapyramidaux.

**Les phénothiazines à chaîne pipéridinée** , comme la pipotiazine, la propériciazine ou la thioridazine sont proches des produits aliphatiques, mais avec moins d'effets sédatifs. Les thioxanthènes ont une structure très proche des phénothiazines (voir figure n°3). La chaîne latérale des deux produits commercialisés (le flupentixol et le zuclopenthixol) est pipérazinique et leurs effets thérapeutiques et secondaires les rapprochent des phénothiazines pipérazinées, mais leur activité pour les récepteurs D1 est plus grande.

Les **butyrophénones**, ainsi que le pimozine, sont de puissants antagonistes D2, leurs affinités pour les récepteurs D1 étant très faibles. Leurs effets cholinergiques sont très modérés.

Les **benzamides** bloquent surtout les récepteurs D2 et D3 et n'ont aucune affinité pour les récepteurs D1.

La **clozapine** bloque surtout les récepteurs D4, ce qui explique la modicité de ses effets extrapyramidaux. Toutefois, elle garde aussi une affinité pour les récepteurs D1 et D2. En outre, elle développe une importante activité anticholinergique directe (effets atropiniques périphériques).

Tableau n°8 : Affinité de quelques neuroleptiques pour les récepteurs (86)

Médicaments	Affinité D1 ou D2	Affinité H1 standardisée	Affinité $\alpha$ -1 standardisée	Affinité $\mu$ standardisée
Chlorpromazine	1	1	3	1
Thioridazine	1	1	3	3
Trifluopérazine	2	0/1	0/1	0/1
Fluphénazine	4		0/1	0/1
Loxapine	1	3	2	2
Thiothixène	4	0/1	0/1	0/1
Halopéridol	3	0/1	1	0/1
Clozapine	0/1	4	4	4

Note : Affinité standardisée : Affinité pour un récepteur donné / Affinité à la dopamine.

Score : 0 = aucun effet à 4 = effet important

Tableau n° 9 : Effets des neuroleptiques sur les différents récepteurs cérébraux (1)

DCI	D1	D2	D3	D4	5HT1	5HT2	$\mu$	$\alpha$ 1	$\alpha$ 2	H1	NA
Halopéridol	++	+++	?	+	0	++	0	++	+	0	0
Olanzapine	++	++	++	++	0	+++	++	++	+	+++	+
Clozapine	++	+	?	+	+	++	+++	+++	+++	+++	?
Risperidone	++	+++	?	+	+	+++	0	+++	+++	+	0

#### 4. CLASSIFICATIONS (1 ;104 ;124).

##### 4.1. Classification des neuroleptiques selon leur structure chimique.

Elle n'a que peu d'intérêt en pratique. Voir le tableau n°10.

Tableau n° 10 : Les différents neuroleptiques selon leurs classes \*

Notes : Tableau établis selon le Guide pratique des médicaments DOROSZ 1998 18<sup>ème</sup> édition  
**Les classes thérapeutiques, leurs sous-groupes et les Dénominations Communes Internationales (D.C.I. ) des neuroleptiques atypiques sont en italique**

Classes pharmacologiques	Sous-groupes	D.C.I.	Noms commerciaux	**	*
				IM	R
Phénothiazines	aliphatiques	Chlorpromazine	<b>LARGACTIL</b> ®	IM	
		Lévomépromazine	<b>NOZINAN</b> ®, <b>NOZINAN FAIBLE</b> ®	IM	
		Cyamémazine	<b>TERCIAN</b> ®	IM	
	pipéridinées	Thioridazine	MELLERIL ®		
		Propériciazine	NEULEPTIL ®		
	pipérazinées	Thiopropérazine	MAJEPTIL ®		
		Fluphénazine	MODITEN®, <b>MODITEN RETARD</b> ® <b>MODECAT</b> ®	IM IM	R R
		Pipotiazine	<b>PIPORTIL</b> ®, <b>PIPORTIL L4 RETARD</b> ®	IM IM	R R
		Trifluopérazine Perphénazine	TERFLUZINE ® <b>TRILIFAN RETARD</b> ®		
				IM	R
Butyrophénones	halopéridol	Halopéridol	<b>HALDOL</b> ®, <b>HALDOL FAIBLE</b> ® <b>HALDOL DECANOAS</b> ®	IM IM	R R
	désinhibitrices	Triflupéridol	TRIPERIDOL ®		
		Penfluridol	SEMAP ®		R
sédatives	Pipampérone Dropéridol	DIPIPERON ® <b>DROLEPTAN</b> ®		IM	
Thioxanthènes		Flupentixol	FLUANXOL ®, <b>FLUANXOL LP</b> ®	IM	R
		Zuclopenthixol	<b>CLOPIXOL</b> ® , <b>CLOPIZOL LP</b> ®, <b>CLOPIZOL ASP</b> ®	IM IM	R R
Pimozine		Pimozine	ORAP ®		

Tableau 10 (suite) *Neuroleptiques atypiques.*

<i>Benzamides substituées</i>	<i>d'action bipolaire ou désinhibiteurs</i>	<i>Sulpiride</i>	<b>DOGMATIL ®, DOGMATIL 200 ®, SYNEDIL ®, SYNEDIL FORT ®</b> , AIGLONYL ®	IM
				IM
		<i>Amisulpride</i>	<b>SOLIAN ®</b>	IM
	<i>sedatives</i>	<i>Tiapride</i>	<b>TIAPRIDAL ®, EQUILIUM ®, TIAPRIDE ®</b>	IM
		<i>Sultopride</i>	<b>BARNETIL ®, SULTOPRIDE ®</b>	IM
<i>Dibenzo-oxazépines</i>		<i>Loxapine</i>	<b>LOXAPAC ®</b>	IM
<i>Benzisoxazoles</i>		<i>Rispéridone</i>	<b>RISPERDAL ®</b>	
<i>Dibenzodiazépines</i>		<i>Clozapine</i>	<b>LEPONEX ®</b>	
		<i>Olanzapine</i>	<b>ZYPREXA ®</b>	

\*\* Concerne les formes injectables intramusculaires, surlignées en gras dans le texte (IM dans ce cas)

\* Concerne les formes retards, surlignées en gras dans le texte (R dans ce cas)

#### 4.2. Classification des neuroleptiques selon leur mode d'action neurochimique.

Il s'agit d'une classification selon l'action sur l'un ou plusieurs des récepteurs aux neuromédiateurs (voir tableaux n°8, 9 et 13).

Ainsi, par exemple, les produits les plus adrénolytiques et les plus antihistaminiques sont les plus sédatifs et possèdent généralement de forts effets anti-cholinergiques. Les produits tels les phénothiazines pipérazinées et les butyrophénones ont des effets antidopaminergiques puissants (les plus efficaces dans leurs effets antipsychotiques) et des effets anti-cholinergiques modérés mais entraînent des troubles neurologiques importants.

#### 4.3. Classifications des neuroleptiques selon leurs effets cliniques ou thérapeutiques.

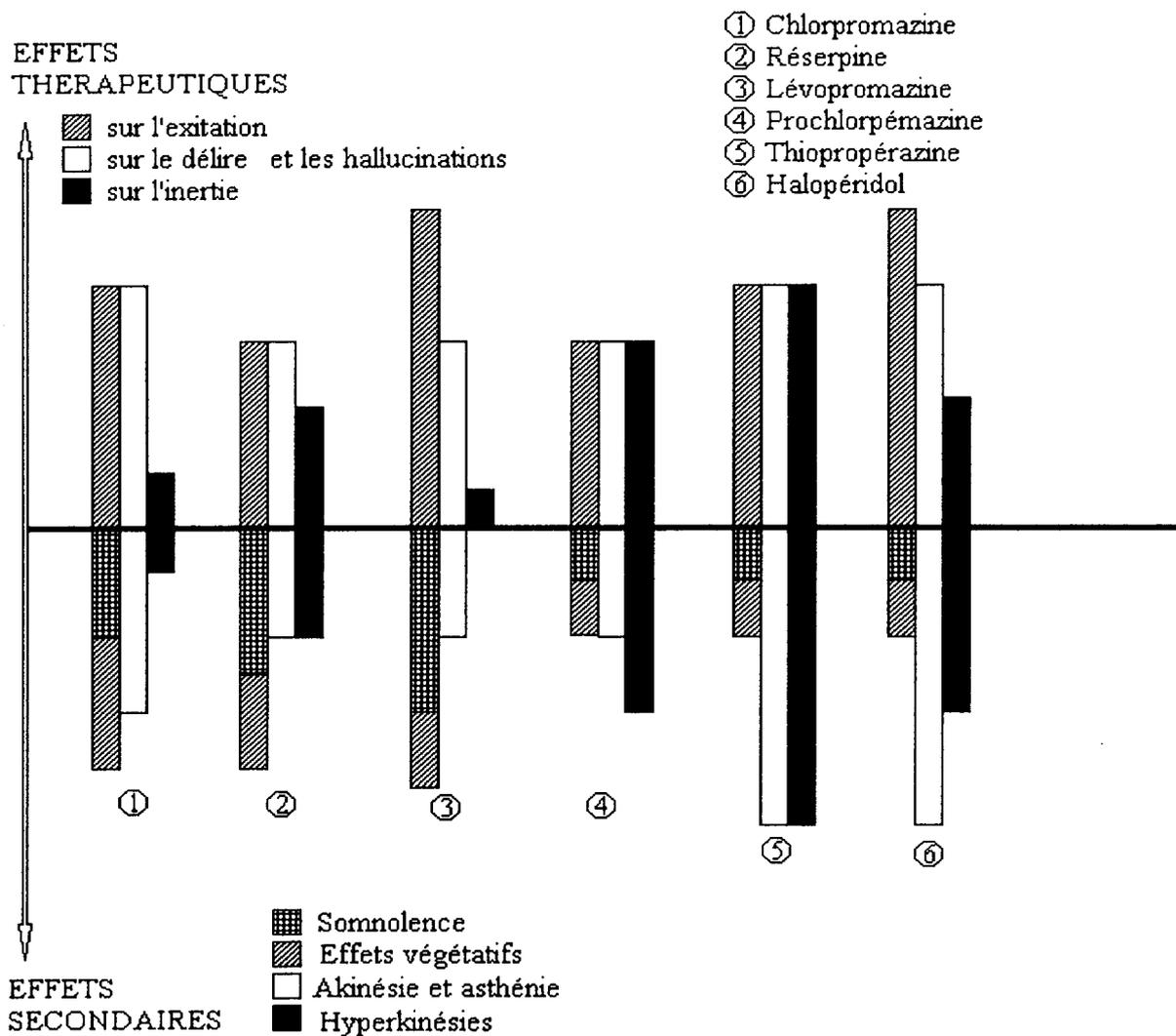
##### 4.3.1. Classification de Delay et Deniker (1961) (50 ;104).

Elle décrit trois dimensions d'activité, non reliées entre elles, mais reliées à des groupes d'effets secondaires qui leurs sont propres :

- l'action sédatrice, dont le prototype est la sédation de l'accès maniaque (action antimaniaque), avec comme effets secondaires la somnolence et les effets neurovégétatifs ;
- l'action réductrice des manifestations antipsychotiques « productives (action antihallucinatoire et antidélirante), avec comme effets secondaires l'akinésie et l'asthénie ;
- l'action sur l'inertie psychotique avec comme effets secondaires les manifestations hyperkinétiques.

La **figure n° 4** donne quelques exemples de neuroleptiques d'après cette classification.

Figure n°4 : classification de Delay et Deniker (50, 104).



#### 4.3.2. Classification bi-axiale de Deniker et Ginestet (1973).

Elle utilise la notion d'axe, tout en conservant les groupes d'effets décrits précédemment ; ainsi les neuroleptiques s'ordonnent sur un axe sédatif désinhibiteur, les molécules les plus intéressantes occupant la position médiane. Ces dernières développent des effets multiples, associant des éléments des deux pôles, ce qui rend compte de leur efficacité antipsychotique ; ces produits sont dits polyvalents.

La triade thérapeutique décrite dans la partie sur les effets des neuroleptiques est basée sur ces deux classifications qui rejoignent les impressions cliniques empiriques des psychiatres de l'école française.

La figure n°5 résume cette classification (1).

Figure n°5 : Classification bi-axiale de Deniker et Ginestet (1 ;104).

CLASSIFICATION	Principaux représentants	Effets secondaires
<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Pôle sédatif</div>             Neuroleptiques sédatifs         </div>	Lévomépromazine Chlorpromazine Cyamémazine Sulpiride (fortes doses)	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Effets végétatifs dominants</div>             Hypotension orthostatique         </div>
Neuroleptiques Moyens	Propériciazine Thioridazine Pimozine	
Neuroleptiques polyvalents	Halopéridol Fluphénazine Thiopropérazine	Syndromes akinéto-hypertoniques
Neuroleptiques désinhibiteurs	Trifluopérazine Triflupéridol Perphénazine Sulpiride (faible dose) Pipotiazine Carpipramine	Syndromes hyperkinétiques
<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Pôle désinhibiteur</div> </div>		<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Effets neurologiques dominants</div> </div>

#### 4.3.3. Classification de Bobon (l'étoile de Liège ; 1972).

Chaque produit est coté selon six types d'actions figurés par une étoile à six branches, dont la longueur, cotée de 1 à 5 représente la puissance de l'effet considéré.

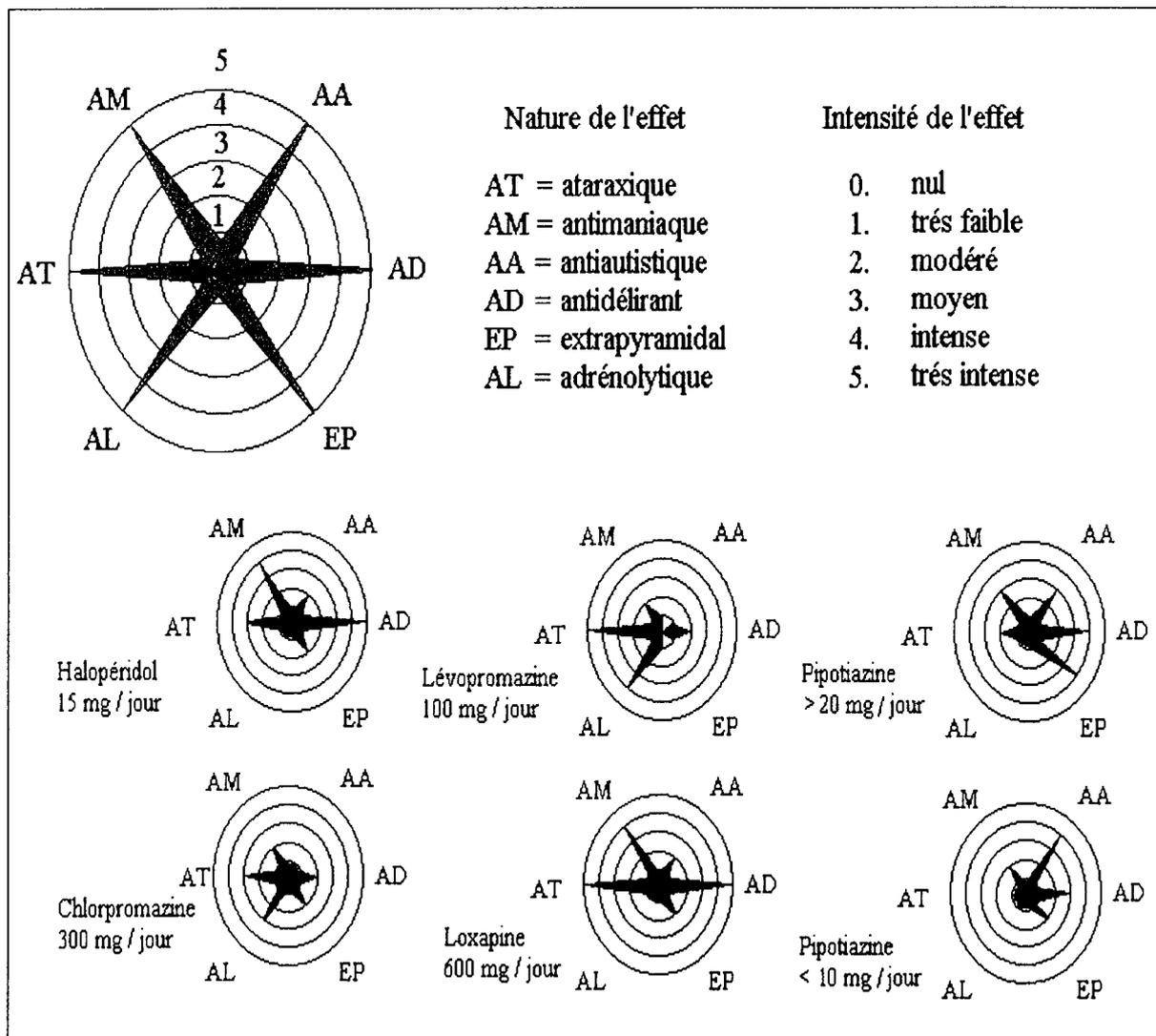
Quatre de ces actions sont thérapeutiques :

- effet ataraxique (AT) ;
- effet antiautistique (AA) ;
- effet antimaniaque (AM) ;
- effet antidélirant (AD).

Deux autres actions décrivent des effets secondaires (adrénolytique (AL) et extrapyramidal (EP)).

Quelques exemples sont proposés dans la figure n° 6.

Figure n° 6 : Classification de Bobon ( 104 ;124)



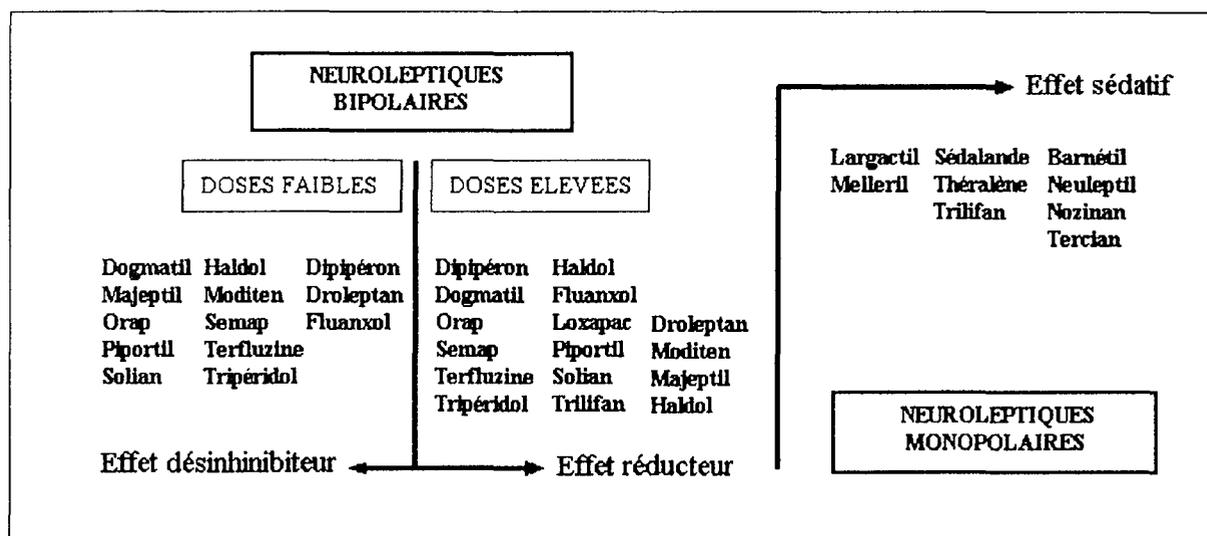
#### 4.3.4. Classification bipolaire de Petit et Colonna (1978).

Elle distingue :

- les neuroleptiques « monopolaires » toujours sédatifs avec un effet neurovégétatif prédominant et
- les neuroleptiques « bipolaires » possédant un effet stimulant (ou désinhibiteur) à faible dose et un effet réducteur (ou sédatif) à plus forte dose.

La figure n°7 en donne l'aspect.

Figure n° 7 : Classification bipolaire de Petit et Colonna (1)



## 5. PHARMACOCINETIQUE DES NEUROLEPTIQUES (1).

### 5.1. Résorption.

Les neuroleptiques administrés par voie orale sont résorbés principalement au niveau de l'intestin grêle ; la résorption dépend de la liposolubilité du produit.

Par voie intramusculaire, la résorption est totale après un délai variant de 3 à 4 h.

### 5.2. Distribution.

Le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques varie d'un produit à l'autre de 90 % (l'halopéridol par exemple) à 99 % (chlorpromazine). Les neuroleptiques diffusent dans tous les tissus, traversent la barrière hémato-encéphalique, foeto-placentaire et passent dans le lait maternel.

### 5.3. Métabolisme, métabolites actifs et inactifs.

La plupart des neuroleptiques subissent essentiellement une dégradation hépatique, avec un effet de premier passage souvent important pour les produits administrés per os. Les biotransformations se déroulent dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes (hydroxylation, sulfoxydation, désalkylation, désamination, oxydation, conjugaison).

Parmi les métabolites, certains sont actifs (métabolites des phénothiazines par exemple) et d'autres inactifs mais pouvant être responsables de la survenue d'effets secondaires adrénolytiques ou anti-cholinergiques (métabolites des butyrophénones ou de la rispéridone par exemple).

Les métabolites des neuroleptiques sont en majorité des molécules hydrosolubles rapidement éliminées par le rein et accessoirement par voie biliaire ; ils sont alors retrouvés en faible quantité dans les fèces.

### 5.4. Paramètres pharmacocinétiques.

La demi-vie d'élimination varie entre 10 et 30 h lorsque la substance est administrée par voie orale ; l'affinité pour le tissu adipeux est importante. Il existerait une relation en « U » inversé entre la concentration plasmatique et les effets thérapeutiques pour des molécules comme la chlorpromazine ou la fluphénazine. Il semble par ailleurs nécessaire de prendre en considération les métabolites actifs circulants.

### 5.5. Modifications pharmacocinétiques selon l'âge et l'état physiologique.

- Chez l'enfant: il est recommandé d'accroître le nombre de prises quotidiennes lors de l'augmentation prudente de posologie afin d'éviter les pics plasmatiques toxiques et de surveiller les taux sanguins afin d'adapter les doses ; en effet, les neuroleptiques ont une toxicité plus grande chez l'enfant que chez l'adulte à concentration plasmatique équivalente ; les doses préconisées sont plus faibles que chez l'adulte.
- Chez le sujet âgé, du fait d'une diminution de la clairance plasmatique, une diminution des posologies s'avère nécessaire.
- Pendant la grossesse, la gravité modifie les caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques des psychotropes ce qui nécessite une augmentation des posologies efficaces.

### 5.6. Interactions médicamenteuses.

Un certain nombre d'associations déconseillées sont à prendre en compte :

- diminution du taux sanguin des neuroleptiques : antiacides, topiques gastro-intestinaux, anti-cholinergiques, anticonvulsivants, barbituriques à long terme, carbamazépine, lévodopa, tabagisme ;
- augmentation du taux sanguin des neuroleptiques : œstrogènes, antidépresseurs sérotoninergiques (fluvoxamine, sertraline, paro-xétine... ) et imipraminiques ;
- potentialisation de l'hypotension : anesthésiques, antidépresseurs, antihypertenseurs,  $\beta$  bloquants, diurétiques,  $\alpha$  méthyl-dopa,  $\beta$  agonistes (isoprénaline) ;
- augmentation de l'effet dépressur sur le système nerveux central: alcool, antidépresseurs sédatifs, dérivés morphiniques, antihistaminiques H1, anxiolytiques, hypnotiques, méthadone, lithium ;
- effets indésirables atropiniques : toutes les substances atropiniques ;
- risque de troubles neuropsychiques : lithium ;
- leucopénie : tous les leucopéniants, l'association carbamazépine et clozapine est déconseillée ;
- risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (sultopride **et tiapride**) : antiarythmiques, antidépresseurs imipraminiques,  $\beta$  bloquants, clonidine, digitaliques, hypokaliémiants, quinidiniques, amiodarone ;
- enfin, les neuroleptiques majorent les effets des hypoglycémiantes et diminuent l'efficacité des antivitamines K.

## 6. EFFETS THERAPEUTIQUES ET INDICATIONS.

### 6.1. Triade thérapeutique des neuroleptiques (104 ;124).

Les neuroleptiques ont 3 types d'action recherchée en thérapeutique :

- effets sédatifs : ils apparaissent le plus rapidement ; ils sont souvent recherchés dans les psychoses aiguës ;
- effets antidélirants ou antiproductifs : apparaissant après quelques jours ou quelques semaines, il s'agit d'une atténuation ou de la disparition des productions hallucinatoires ou délirantes ;
- effets antidéficitaires, psychostimulants, ou désinhibiteurs : on peut les observer après plusieurs semaines de traitement avec des doses élevées de neuroleptiques bipolaires.

### 6.1.1. Action sédatrice.

Il s'agit de la première action thérapeutique des neuroleptiques qui a été décrite ( effet apaisant sur l'agitation et l'excitation maniaques). Elle se manifeste dans tous les états d'agitation, quelle qu'en soit la pathologie sous-jacente. De ce fait, l'action sédatrice est la principale responsable de l'extension des indications des neuroleptiques à des pathologies autres que psychotiques.

L'action sédatrice apparaît, sous des appellations multiples, dans pratiquement toutes les classifications cliniques des neuroleptiques. Elle s'apparente aux effets décrits comme ataraxique, thymoleptique, antimaniaque, antipassionnel. Elle tendrait, quand le traitement neuroleptique se prolonge, à la création d'un état d'indifférence psychomotrice, état qui associerait effets psychiques et neurologiques (l'akinésie ) et qui se traduit cliniquement par les signes suivants : rareté et lenteur des mouvements, indifférence psychique, diminution de l'initiative, neutralité émotionnelle et affective, réduction de l'impulsivité et de l'agressivité.

Cet effet n'est pas à confondre avec une action hypnotique, car si les neuroleptiques peuvent induire des états de somnolence, ceux-ci sont réversibles aux stimuli d'éveil.

### 6.1.2. Action antiproductive ou antidélirante.

C'est l'effet thérapeutique le plus intéressant et probablement le plus spécifique des neuroleptiques : l'action de réduction progressive des idées délirantes et des hallucinations.

Cette action correspond « à la réduction ou l'élimination des symptômes positifs des troubles schizophréniques » selon la définition de l'OMS pour les neuroleptiques (9).

Cette action se déploie de façon inégale, suivant ce cheminement :

- effet antihallucinoire plus puissant que l'effet antidélirant.
- effets antihallucinatoires et antidélirants plus puissants sur les idées délirantes et les hallucinations récentes que sur ces mêmes symptômes chroniques ;
- effets antihallucinatoires et antidélirants plus puissants sur les hallucinations et les idées délirantes faisant partie d'une désorganisation d'ensemble de la personnalité (schizophrénies) que sur les idées délirantes et les hallucinations faisant partie de personnalités ayant conservé leur cohérence ( paranoïas).

### 6.1.3. Action désinhibitrice.

Selon la définition des neuroleptiques de l'OMS (9), cette action n'existerait pas. Cependant, l'expérience psychiatrique française permet de contester cette négation. Les neuroleptiques ou certains d'entre eux disposent d'une action thérapeutique sur la « symptomatologie négative » de la schizophrénie.

Cette action est appelée : effet sur l'inertie, effet psychostimulant, effet désinhibiteur, effet activateur, effet antiautistique, effet antidéficitaire. Tous ces termes rendent compte de l'amélioration des symptômes psychotiques négatifs.

## 6.2. Chronologie des effets cliniques des neuroleptiques.

### 6.2.1. Effets précoces des neuroleptiques.

Ces effets à court terme, peuvent être « freinateurs » et correspondent alors principalement à l'action sédatrice des neuroleptiques ; ils peuvent être activateurs, ce qui correspond à l'action désinhibitrice des neuroleptiques ou encore être « réducteurs » c'est à dire antiproductifs.

Ces effets sont progressifs et variables dans le temps :

- pour les effets freinateurs, l'action sur l'excitation psychomotrice est la plus rapide, suivi de l'action sur les manifestations anxieuses (2 à 3 jours), puis sur la thymie expansive (2 à 8 semaines). Une action durable sur les manifestations chroniques d'impulsivité et d'agressivité est incertaine.
- pour les effets activateurs, ils sont d'autant plus observés que l'état autistique ou de retrait est important. Ainsi, dans les états catatoniques, ces effets sont rapides et probants. Néanmoins, ces états étant devenus rares de nos jours, l'action sur la symptomatologie psychotique négative est moins franche et, de plus, variable selon les neuroleptiques. Quand ils apparaissent, ces effets nécessitent un délai de 1 à 3 mois et auraient tendance à s'épuiser.
- pour les effets réducteurs, c'est-à-dire antiproductifs, ils sont présents très précocement, notamment et surtout sur la composante hallucinatoire mieux traitée que la composante délirante, ce dont nous avons déjà discuté auparavant. Cette action antiproductive est néanmoins variable selon les pathologies rencontrées, son délai est de moins d'une semaine pour les états psychotiques aigus organiques ou « fonctionnels », de plusieurs semaines dans les poussées évolutives des états schizophréniques avec une réponse antidélirante imparfaite.

### 6.2.2. Effets des neuroleptiques à long terme.

Ils comportent le devenir des effets à court terme et posent la question des modifications psychologiques durables sous traitement neuroleptique à long terme.

Il n'est pas rare que les effets freinateurs évoluent, à moyen et long terme, dans le sens d'un état d'indifférence psychoaffective assez tenace qui pose la question de la poursuite du traitement.

Inversement, les effets activateurs peuvent conduire à des réémergences anxieuses et délirantes, à une insomnie, à des manifestations d'agitation, tout comme une reprise assez satisfaisante de la vie psychique.

Enfin, les effets réducteurs connaissent des évolutions diverses (voir tableau n° 11).

Tableau n° 11 : Evolution dans le temps des effets psychologiques des neuroleptiques (104).

<b>Effets psychiques précoces des neuroleptiques</b>		
Effets freinateurs	Effets activateurs	Effets réducteurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur l'agitation</li> <li>- Sur la vigilance</li> <li>- Sur l'agressivité</li> <li>- Sur l'angoisse</li> <li>- Sur la thymie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- désinhibition</li> <li>- effet antiautistique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur les hallucinations</li> <li>- Sur les idées délirantes</li> </ul>
<b>Effets psychiques des neuroleptiques à long terme</b>		
Effets freinateurs	Effets activateurs	Effets réducteurs
Par excès : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Passivité</li> <li>- Incapacité sexuelle</li> <li>- Dépression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Souvent épuisables</li> <li>• Par excès : réémergences anxieuses et délirantes</li> <li>• Favorables : restauration de l'esthésie affective</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glissements symptomatiques mais pas de changement de la pathologie de fond</li> <li>• Evolutions possibles de la schizophrénie :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pseudopsychopatiques</li> <li>- Pseudonévrotiques</li> <li>- Hypochondriaques</li> <li>- Dysthymiques</li> </ul> </li> <li>• Les échecs (péjoratifs) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rationalisme morbide</li> <li>- Délire de type paranoïaque ou paraphrénique</li> </ul> </li> </ul>

### 6.3. Indications (9 ;104 ;124).

En France, les indications des neuroleptiques sont fondées sur une **expérience essentiellement empirique**, dans la mesure où elles étaient déjà formulées avant l'usage systématique des méthodes et des outils modernes d'évaluation (études en double aveugle, échelles d'évaluation). On retrouve dans la plupart de ces indications dans des documents de synthèse. Elles sont résumées dans le tableau n°12.

Tableau n°12 : Indications des neuroleptiques actuellement pratiquées en France (9 ;104).

<b>Indications neuropsychiatriques sur des entités cliniques</b> (indications « nosographiques »)
<b>Indication principale :</b> toutes les formes des états psychotiques, aigus ou chroniques, organiques ou « fonctionnels »
<b>Autres indications :</b> sur des entités cliniques autres que les états psychotiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• maladie de Gilles de la Tourette</li> <li>• quelques cas de névrose obsessionnelle</li> <li>• certains troubles somatiques dits « fonctionnels » (cénestopathies, troubles hypocondriaques, somatisations et affections psychosomatiques), qui sont actuellement classés, selon la CIM- 10, parmi les troubles névrotiques et somatoformes</li> <li>• <b>indications neurologiques :</b> certains mouvements anormaux, comme les mouvements choréiques de la maladie de Huntington et l'hémiballisme</li> </ul>
<b>Indications psychiatriques sur des entités syndromiques</b> (indications « transnosographiques ») ou sur des symptômes isolés*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>états d'agitation</b></li> <li>• états d'agressivité</li> <li>• états d'impulsivité</li> <li>• <b>états de grande angoisse</b></li> <li>• insomnie rebelle</li> </ul>
<b>Indications non neuro-psychiatriques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• certaines algies intenses et irréductibles (algies zostériennes, algies des cancéreux, névralgies du trijumeau)</li> <li>• certains troubles endocriniens, comme les « bouffées de chaleur » (notamment de la ménopause)</li> <li>• troubles nécessitant une médication antiémétique</li> </ul>

\* Ces indications peuvent concerner les déficiences mentales, la psychopathie, **l'alcoolisme**, la toxicomanie en période de sevrage, voire certains états névrotiques;

Outre l'indication principale (traitement dans tous les états psychotiques, l'ANDEM fait ces recommandations pour ce qui est de l'utilisation des neuroleptiques (9) :

« Toutes les autres utilisations actuelles :

- ne reposent **pas sur des études dûment validées** ;
- ne sont que des indications de deuxième ou troisième intention (par exemple les troubles obsessionnels-compulsifs doivent être traités en priorité par des antidépresseurs et une ou plusieurs techniques psychothérapeutiques (cognitives, comportementales ou autres); les états durables d'impulsivité ou d'agressivité par des thymorégulateurs; les états fonctionnels somatoformes par les diverses médications anxiolytiques, voire par des antidépresseurs ou encore par des méthodes non médicamenteuses; les insomnies par des hypnotiques non neuroleptiques, en respectant les règles de prescription de ces produits; les algies par des antalgiques spécifiques, etc.);
- ne doivent, par conséquent, être **utilisées qu'en cas d'échec des médications appropriées et pour de courtes périodes**, faisant l'objet de fréquentes réévaluations cliniques de leur utilité réelle et du rapport risques / bénéfices de la poursuite de leur prescription;
- elles doivent être accompagnées d'une **surveillance minutieuse des effets secondaires** et des éléments prodromes des incidents et accidents des neuroleptiques, ainsi que d'une mise en garde préalable du malade au sujet de ces effets secondaires, incidents et accidents;
- **ne doivent pas a priori, lorsqu'elles sont pratiquées, constituer des cures prolongées**, c'est-à-dire dépasser les quatre à huit semaines sauf lors d'indications exceptionnelles (par exemple certains troubles obsessionnels invalidants ou certains états dangereux pour soi-même ou pour autrui, apparaissant chez des patients psychopathes, déficients mentaux ou alcooliques). »

Enfin rappelons le contenu de la troisième références médicales opposables sur la prescription des neuroleptiques et de leurs correcteurs (9 ;104) :

**« Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques à visée antipsychotique. »**

## 7. CONTRE-INDICATIONS (9).

### 7.1. Contre-indication absolue.

La seule contre-indication absolue des neuroleptiques est l'existence d'une hypersensibilité connue à ces médicaments (et notamment aux phénothiazines).

### 7.2. Contre-indications relatives.

Elles comportent :

- certaines atteintes neurologiques, comme la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, et les antécédents récents d'accident vasculaire cérébral avec atteinte motrice (cette contre-indication relative est classique, mais doit sans doute être nuancée) ;
- l'association à d'autres sédatifs, surtout si ces derniers sont pris à fortes doses (l'administration de neuroleptiques est contre-indiquée dans les comas toxiques, notamment ceux d'origine alcoolique ou barbiturique) ;
- le phéochromocytome (risque de décompensation sous certains benzamides, notamment le sulpiride, l'amisulpride et le tiapride par extension) ;
- la porphyrie (contre-indication contestée).

### 7.3. Précautions d'emploi.

Les neuroleptiques doivent faire l'objet d'un certain nombre de *précautions d'emploi*, qui renvoient aux *risques, incidents et accidents* de leur administration.

Ces **précautions d'emplois** concernent :

- l'épilepsie (abaissement du seuil épileptogène) ;
- la myasthénie (prudence dans le maniement de tout sédatif) ;
- les maladies cardio-vasculaires (retentissement tensionnel) ;
- le glaucome à angle fermé (effets anti-cholinergiques) ;
- l'adénome prostatique (effets anti-cholinergiques) ;
- le risque hématologique (risque de neutropénie, antécédents d'agranulocytose toxique) ;
- certains terrains particuliers : états de déshydratation et de dénutrition, états fébriles, personne âgée, grossesse.

## 8. EFFETS INDESIRABLES ET INCIDENTS.

### 8.1. Généralités.

Les effets secondaires et les incidents liés aux neuroleptiques sont résumés dans les tableaux 13 et 14.

**Tableau n° 13 :** Effets secondaires des neuroleptiques et neurotransmetteurs en cause (1 ;119).

Neurotransmetteurs en cause	Effets secondaires indésirables
<b>Dopamine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyskinésies aiguës</li> <li>• Dystonie, akathisies, tasinésies, syndrome parkinsonien ( syndrome akinéto-hypertonique)</li> <li>• Elévation de la prolactine, galactorrhée, gynécomastie, troubles du cycle menstruel</li> <li>• Dyskinésies tardives</li> </ul>
<b>Acétylcholine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de l'accommodation ; glaucome ; photophobie</li> <li>• Hyposialorrhée</li> <li>• Constipation</li> <li>• Rétention d'urine</li> <li>• <b>Hyperthermie ( par baisse de la transpiration)</b></li> <li>• Impuissance, frigidité</li> <li>• Aggravation de l'asthme (diminution des sécrétions bronchiques)</li> <li>• Tachycardie sinusale</li> <li>• Asthénie</li> </ul>
<b>Histamine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sédation</li> <li>• Hypotension</li> <li>• Prise de poids</li> </ul>
<b>Noradrénaline</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension orthostatique</li> <li>• Tachycardie, allongement du QT et modification de l'onde T</li> </ul>

Tableau n°13 (suite)

Neurotransmetteurs en cause	Effets secondaires indésirables
<b>Inconnu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crises comitiales</li> <li>• Syndrome dépressif</li> <li>• Syndrome malin des neuroleptiques</li> <li>• Mort subite</li> <li>• Agranulocytose</li> <li>• Erythèmes cutanés, photosensibilisation</li> <li>• Pigmentation oculaire et dépôts cornéens</li> <li>• Choléstase hépatique</li> </ul>

Tableau n° 14 : Effets secondaires, accidents et incidents des neuroleptiques (9 ;104).

<b>Effets secondaires psychiques</b>
Syndrome de passivité, d'indifférence affective, somnolence Etats dépressifs Réactivations anxieuses et délirantes Etats confusionnels
<b>Effets neurologiques</b>
Dyskinésies ( ou dystonies) aiguës Syndrome parkinsonien Syndrome hyperkinétique : impatiences, akathisie, tasikinésie Dyskinésies tardives Epilepsie
<b>Effets endocriniens et métaboliques</b>
Troubles liés à l'hyperprolactinémie : dysménorrhée, aménorrhée, gynécomastie, galactorrhée Augmentation du poids : boulimie ? Dépression de l'activité sexuelle : impuissance, anorgasmie, absence d'éjaculation Intoxication à l'eau avec hyponatrémie

**Tableau n° 14 (suite)**

<b>Effets neurovégétatifs</b>
Hypotension orthostatique Hyposialorrhée avec xérostomie Augmentation de la pression intraoculaire (glaucome) Constipation Mydriase et troubles de l'accommodation Rétention urinaire (prostatisme)
<b>Incidents allergiques et toxiques</b>
Cutanées : photoallergie, érythèmes, hyperpigmentations Oculaires : dépôts cristallins cornéens ou réiniens Sanguins : légère neutropénie avec lymphocytose, agranulocytose Digestifs : iléus paralytique, ictère, hépatite cytolytique Accidents thromboemboliques Syndrome malin des neuroleptiques

Nous nous intéresserons ici seulement à deux types d'effets secondaires :

- le syndrome malin des neuroleptiques auquel tout un chapitre est consacré et
- le syndrome extrapyramidal qui peut être précoce ou tardif.

## **8.2. Syndrome extrapyramidal précoce secondaire aux neuroleptiques (1 ;104 ;124 ;135 ;194).**

Il comporte **trois groupes de manifestations** :

- les dyskinésies ( ou dystonies) aiguës ;
- le syndrome parkinsonien aux neuroleptiques ;
- le syndrome hyperkinétique.

### **8.2.1. Dyskinésies et dystonies aiguës (104 ;124 ;135 ;194).**

La confusion entre dystonies et dyskinésies aiguës existe, mais ces deux types troubles serait de physiopathologie différente.

Les dyskinésies et dystonies aiguës apparaissent le plus souvent de façon très précoce (dans les 36 premières heures) ; dans 2 cas sur 3 durant la première semaine, dans 90% des cas dans le premier mois. Elles touchent environ 40 % des patients, en général des jeunes hommes.

Il s'agit de contractures et de spasmes prolongés, pouvant survenir en toute localisation mais principalement dans la région bucco-faciale (trismus, protraction de la langue, crises oculogyres, hypersalivation, contractures orales et périorales, difficultés de déglutition, torticolis...) et sur le tronc (contorsions diverses).

L'efficacité des antagonistes cholinergiques et dopaminergiques dans le traitement des dyskinésies plaide en faveur d'une anomalie de l'équilibre Dopamine /Acétylcholine au niveau du striatum (avec hypercholinergie relative consécutive à un blocage dopaminergique post-synaptique) ; on parle aussi d'une hyperstimulation dopaminergique en rapport avec un blocage prépondérant des récepteurs dopaminergiques pré-synaptiques.

Ceci rendrait compte des deux types de dystonies rencontrés. L'un avec des posologies fortes de neuroleptiques et qui répond bien aux anti-cholinergiques et serait donc la résultante de l'hypercholinergie relative (on parle maintenant de **Dyskinésies aiguës** surtout responsables de **crises oculogyres**) ; l'autre avec de faibles posologies de neuroleptiques de type désinhibiteur, qui relèverait alors d'une hyperstimulation dopaminergique compensatrice et pour lequel les anti-cholinergiques sont inefficaces, à l'opposé de l'augmentation de posologie de ces neuroleptiques( on parle alors de **Dystonies aiguës** ).

#### 8.2.2. Syndrome parkinsonien post-neuroleptique (1 ;104 ;124 ;135 ;194).

Ce syndrome survient en général après les premières semaines de traitement. Il serait plus fréquent chez la femme et le sujet âgé, mais aussi avec les neuroleptiques à effets antiproductifs puissants (sauf la clozapine) et qui plus est pour des posologies importantes et chez des patients déjà porteurs de lésions des ganglions basaux ou ayant des antécédents de syndrome parkinsonien. Il concerne environ 30 % des patients traités.

L'akinésie est d'intensité variable, souvent réduite à une difficulté dans l'initiation des mouvements, à un ralentissement moteur, à la perte d'un mouvement associé (balancement des bras pendant la marche), à une pauvreté de la mimique.

L'hypertonie traduit l'augmentation de la tension musculaire de repos. Elle est classiquement plastique ou en « tuyau de plomb ». Certaines formes sont très localisées et nécessitent l'examen des quatre membres pour être mise en évidence.

Le tremblement se distingue de celui de la maladie de Parkinson : il associe un **tremblement d'action à fréquence élevée ( 8 à 12 cycles / s)** et un tremblement plus classique de repos et de fréquence plus basse ( 4 à 8 cycles / s).

La physiopathologie du syndrome parkinsonien post-neuroleptique est grandement expliquée par le blocage des récepteurs dopaminergique D2 au niveau du striatum (système mésostriatal) ; néanmoins ce modèle n'explique pas tout.

### 8.2.3. Syndrome hyperkinétique (1 :104 ;135).

Il comporte dans la littérature française, l'akathisie, la tasikinésie et différentes formes « d'impatiences ». Dans la littérature de langue anglaise, la totalité de ces manifestations est regroupée sous le terme d'akathisie.

Cet effet secondaire est le plus fréquent des effets extrapyramidaux, il touche près de 50% des sujets et peut survenir à tout moment du traitement. Les facteurs favorisants sont les mêmes que le syndrome parkinsonien.

Il s'agit d'une difficulté de rester quelque temps dans une même position (assise, allongée ou debout). Un sentiment d'inconfort avec impatience motrice en représente une forme mineure, alors que la tasikinésie (déambulation forcée) en est la forme extrême.

L'akathisie serait consécutive à un blocage du système dopaminergique mésocortical et d'une augmentation secondaire du turnover de la dopamine dans certaines structures sous-corticales. Une hyperactivité du système noradrénergique a aussi été postulée (194). L'akathisie pourrait aussi être liée à une mauvaise observance ou une non-observance du traitement par neuroleptiques.

Outre les anti-cholinergiques peu efficaces, le traitement est basé sur la prescription de  $\beta$  bloquant, voire l'utilisation des benzodiazépines en seconde intention.

### 8.3. **Syndrome extrapyramidal tardif (86 ;135 ;194).**

Nous parlerons ici des dyskinésies tardives qui correspondent à l'une des complications les plus fréquentes et les plus graves des neuroleptiques. Tous les neuroleptiques sont concernés. Et les dyskinésies ne se modifient pas lorsqu'on change de neuroleptique ( même de classe chimique différente).

Les dyskinésies facio-bucco-linguo-masticatrices sont les plus fréquentes et peuvent gêner l'élocution. Au minimum, on observe des mouvements d'ouverture et de fermeture de la bouche. Les dyskinésies peuvent aussi s'observer aux membres inférieurs, se traduisant par des mouvements incessants de dandinement, de festinement sur place. Au maximum

l'ensemble de la gestuelle est parasité. Les ensembles observés peuvent être très différents selon les sujets, mais restent les mêmes chez un patient donné.

On admet que les dyskinésies tardives résultent d'un mécanisme d'hypersensibilité de dénervation consécutive au bloc dopaminergique déterminé par les neuroleptiques ; ainsi le blocage prolongé des récepteurs dopaminergiques provoquerait une augmentation du nombre de ses récepteurs ainsi qu'une affinité supérieure (86 ;135). Néanmoins, certains chercheurs estiment que ce modèle est insuffisant et proposent que les dyskinésies tardives soient liées à une augmentation du fonctionnement des récepteurs D2, ou à un déséquilibre du rapport fonctionnel entre récepteurs D1 et D2, ces phénomènes pourraient être associés à une hypoactivité de certains neurones GABAergiques des voies issues du striatum. On a voulu aussi impliquer les neurones cholinergiques ainsi que les neurones GABAergiques dans d'autres hypothèses physiopathologiques. Toutefois, en l'absence de médicaments vraiment efficaces sur les dyskinésies tardives, aucune des hypothèses précédentes ne se trouve confirmée par la thérapeutique ; le traitement est donc surtout préventif (175) .

A noter que dans certains cas, les dyskinésies tardives ont persisté même après arrêt du traitement par neuroleptique, ce qui peut aussi suggérer une atteinte extrapyramidale irréversible (135).

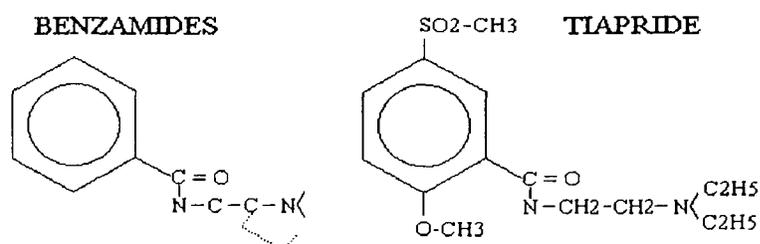
## 9. CAS PARTICULIER DU TIAPRIDE.

### 9.1. Propriétés pharmacologiques du tiapride (155 ;179).

#### 9.1.1. Propriétés pharmacodynamiques.

Le tiapride est une benzamide substituée (voir figure n° 8) qui possède des propriétés d'antagonisme sélectif des récepteurs dopaminergiques D2 avec, semble-t-il, une affinité préférentielle pour les récepteurs dopaminergiques extrastriataux.

Figure n° 8 : Structure biochimique générale des benzamides et structure du tiapride.



Le tiapride est donc un médicament neuroleptique atypique, antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D2, particulièrement actif sur les récepteurs préalablement sensibilisés à la dopamine. Des études in vivo ont montré qu'il se fixe préférentiellement aux récepteurs dopaminergiques des tissus extrastriataux du cerveau du rat, en particulier dans l'hippocampe. Son affinité pour les récepteurs D1 est très faible. La nature exacte, comme la pertinence clinique de son affinité sur les sous-types de récepteurs dopaminergiques, reste encore à déterminer.

**Il existe de nombreuses preuves montrant que les benzamides en générale et le tiapride en particulier ont des propriétés anxiolytiques remarquables.** En plus de l'activité anxiolytique lors de test de stress induit par la lumière et dans les réactions émotives exacerbées chez le rongeur, les propriétés anxiolytiques du tiapride ont aussi été démontrées dans des modèles animaux durant le sevrage alcoolique. Ici, les réactions de crainte face à d'autres rats inconnus ont été testés pour des rats recevant préalablement de l'alcool ( 8 % de leur boisson pendant 2 semaines) et recevant soit une injection sous cutanée de tiapride à 40 mg / kg, soit une injection intrapéritonéal de diazépam à 10 mg / kg, les injections étant faites dans les deux groupes au début du sevrage alcoolique, puis à la 12<sup>ème</sup> heure, puis 48 heures après. Dans les deux groupes, on a ainsi empêché la survenue de ces réactions de crainte.

On a démontré chez le singe marmouset, l'existence de signes d'une anxiété sur plusieurs semaines après sevrage alcoolique ( 1 à 2 % d'alcool pendant 42 jours), des singes ont reçu du tiapride à la dose de 2.5 mg / kg deux fois par jour du 3<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> jour après le début du sevrage ; chez ces derniers, on a observé une disparition des signes d'anxiété, disparition ou diminution objectivées par l'utilisation d'une échelle de comportement validée.

Toutefois les mécanismes responsables de l'activité anxiolytique du tiapride ne sont pas pleinement élucidés, **cette action est indépendante de l'activité antidopaminergique.** Il est aussi clairement établi que le tiapride possède une activité anxiolytique significative chez l'homme et l'animal à des posologies n'entraînant aucune somnolence, ni sédation, ni stimulation locomotrice. A l'opposé, la plupart des autres benzamides et des agents neuroleptiques classiques nécessitent des posologies sédatives avant l'obtention d'effets anxiolytiques.

Bien que l'action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 présente pour de nombreux benzamides puisse expliquer l'action anxiolytique de ces molécules, on note que le tiapride ne possède pas d'affinité pour ces récepteurs 5HT3. D'autres investigations similaires sur le rôle de la cholécystokinine sont aussi digne d'intérêt depuis que cet octapeptide s'est révélé jouer un rôle dans la pathogénie de l'anxiété.

Chez les rats recevant 40 mg /kg de tiapride il n'a pas été observé d'effet sédatif marqué mais les effets inducteurs de catalepsie de l'halopéridol ou de la chlorpromazine ont été potentialisés. Chez la souris des doses élevées ont également accru les propriétés de relaxation musculaire du diazépam.

Chez des chiens anesthésiés, l'effet cardio-vasculaire le plus marqué du tiapride administré par voie intraveineuse à raison de 10 à 20 mg /kg a été **une hypotension nette, mais les effets antiarythmiques auxquels on aurait pu s'attendre de la part d'un composé qui est aussi de structure proche de la procainamide, n'ont pas été observés.** La faible activité antagoniste du tiapride sur les systèmes de récepteurs autres que la dopamine est reflétée par la **faible incidence d'événements cardio-vasculaires indésirables** chez les patients recevant du tiapride.

Le tiapride possède une **très faible activité convulsivante** intrinsèque mais n'accroît pas les effets épiléptogènes des doses seuils de convulsivants classiques chez la souris.

Bien que le tiapride ait été utilisé dans le traitement de divers types de douleurs, **il n'y a guère d'arguments pharmacodynamiques permettant de suggérer qu'il possède des propriétés analgésiques** ; en fait, il n'est pas un véritable analgésique dans le sens des modèles classiques. Du fait de son action sur le système mésolimbique, le tiapride pourrait être efficace sur certains types de céphalées résistantes à d'autres analgésiques. Ce domaine est susceptible de mener à des développements ultérieurs intéressants en raison de la diversité des types de douleurs que ce médicament aurait apparemment soulagés.

Le tiapride accroît significativement l'effet d'induction de la catalepsie de l'halopéridol ou de la chlorpromazine chez le rat. L'administration de doses élevées potentialise les effets du diazépam chez la souris. **En raison des prescriptions associées fréquemment utilisées chez les personnes âgées, des précautions s'imposent lors de l'administration du tiapride en association avec d'autres neuroleptiques.** On n'a découvert aucune interaction entre le tiapride et la bromvalérylurée (hypnotique), le trihéxyphénidyle (anticholinergique), le trichlorométhiazide (diurétique) ou le glibenclamide (hypoglycémiant).

Contrairement au métoclopramide, le tiapride n'a pas d'effets cliniquement significatifs sur le tractus gastro-intestinal.

Tout comme les autres antagonistes dopaminergiques, le tiapride induit une augmentation des taux de prolactine. Le tiapride exerce également un effet bénéfique sur la vigilance et la réactivité des sujets traités, propriété additionnelle utile dans le traitement des états d'agitation, d'anxiété et d'agressivité.

### 9.1.2. Propriétés pharmacocinétiques.

Lorsqu'il est administré par voie orale ou intramusculaire à des volontaires sains, la biodisponibilité du tiapride est d'environ 75%. Sa distribution est rapide et les pics plasmatiques sont atteints en environ ½ à 1 h après administration orale ou intramusculaire. Une étude in vitro portant sur le passage maternofoetal humain a montré que l'on pouvait s'attendre à un passage d'environ 50% du médicament. Il n'a pas été observé de signes de liaison aux protéines comme d'accumulation cliniquement significative du tiapride lors d'une administration répétée. La demi-vie d'élimination du tiapride chez les volontaires sains, jeunes et chez les patients est de 3 à 5 heures. Le tiapride est principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée avec une faible proportion de métabolites dé-éthylés et de N-oxyde. Une diminution de dose s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### 9.2. **Effets indésirables, mise en garde et précautions d'emploi.**

Dans les études cliniques comparatives et non comparatives portant sur des périodes allant de 3 jours à plusieurs années, le tiapride a bien été toléré par les sujets traités. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont : somnolence, agitation, dyskinésies, problèmes digestifs, vertiges et faiblesse. Seules les réactions extrapyramidales (2,5%) et la somnolence (5%) sont plus fréquemment rencontrées chez le sujet âgé (4 et 6,7% respectivement). Aux doses thérapeutiques, le tiapride provoque moins de sédation que la chlorpromazine. Les autres effets secondaires observés sont considérés comme légers et réversibles lors de l'arrêt du traitement par le tiapride. Une étude comparative en double aveugle portant sur 134 sujets âgés ayant subi des accidents cérébro-vasculaires a montré que le retentissement de la prise du tiapride administré à raison de 75 à 150 mg /jour sur les activités journalières et la tolérance n'étaient pas significativement différents de celui d'un placebo.

Les informations de prescription émanant du fabricant citent parmi les effets indésirables possibles du tiapride :

- syndrome malin neuroleptique ;
- neurologiques :
  - sédation ou une somnolence,
  - dyskinésies « précoces » (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus),
  - effets extrapyramidaux,
  - dyskinésies tardives ;

- Végétatifs : Hypotension orthostatique;
- Troubles cardiaques:
  - Allongement de l'intervalle QT,
  - De très rares cas de torsades de pointes ont été rapportés ;
- Endocriniens et métaboliques :
  - Impuissance, frigidité ;
  - Aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie et hyperprolactinémie ;
  - Prise de poids.

**Il a également été rapporté que l'incidence totale des effets secondaires non graves basés sur 3850 observations représentait 6,74%, dont certains étaient :**

- somnolence ( 2,64%)
- agitation (1,06%)
- dyskinésie (0,23%)
- problèmes de digestion (0,70%)
- vertiges (0,23%)
- « faiblesse » (0,18%)

Une augmentation significative des effets extrapyramidaux a été notée chez les patients traités en concomitance avec tiapride et lévodopa par rapport au tiapride seul (3,8 contre 2,5%).

Dans les essais comparatifs, le tiapride a été mieux toléré que le méprobamate et la chlorpromazine et il a été bien toléré que le placebo.

**La survenue d'un syndrome malin neuroleptique est à surveiller particulièrement surtout dans le cas de posologies élevées de tiapride chez des patients alcooliques (155).**

On retrouve donc cette **mise en garde** dans le dictionnaire VIDAL ® 2000 :

« En cas d'hyperthermie, il est impératif de suspendre le tiapride. Cette hyperthermie pouvant être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). Les signes de dysfonctionnement végétatif tels que sudation et instabilité artérielle (sic) peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer par conséquent, des signes d'appel précoces ».

Une ancienne version du VIDAL ® (1996) précisait « **Cette précaution [l'arrêt impératif en cas d'hyperthermie] doit surtout être observée lorsque le produit est employé à fortes doses : traitement de l'éthylisme.** »

**Le tiapride allonge aussi l'intervalle QT et ce de façon dose dépendante.** Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de trouble du rythme ventriculaire grave à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT). Il convient donc - lorsque la situation clinique le permet - de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- bradycardie inférieure à 55 cycles / min,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée, une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT.

Hormis les situations d'urgence, il est donc recommandé de faire un électrocardiogramme dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.

En outre, chez l'adulte, **les précautions d'emploi sont les suivantes :**

- une surveillance renforcée (clinique et éventuellement EEG) chez les épileptiques, peut être conseillée en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène ;
- prudence :
  - chez les sujets âgés, en raison de leur importante sensibilité (sédation et hypotension) ;
  - dans les affections cardio-vasculaires graves, du fait des modifications hémodynamiques, en particulier l'hypotension ;
  - dans les insuffisances rénales, en raison du risque de surdosage ;
  - chez le parkinsonien pour lequel le tiapride n'est pas indiqué, si ce n'est pour corriger certains troubles de la dopathérapie ( dyskinesie « en milieu de dose ») ;
- à éviter pendant la grossesse et pendant l'allaitement ;
- **à éviter en cas d'éthylisme aigu ;**
- A éviter aussi chez les porteurs suspectés ou connus de phéochromocytome.

### 9.3. Indications et posologies ( Vidal ® ).

Les indications du tiapride selon le dictionnaire Vidal ® sont : «

- les états d'agitation et d'agressivité, notamment chez le **sujet éthylique**, ou le sujet âgé.  
Les posologies sont alors les suivantes :
  - dans les états d'agitations et d'agressivité : en générale 200 à 300 mg/ jour, soit deux à trois comprimés par jour ( ou 20 gouttes 2 à 3 fois par jour pour la forme buvable (5 mg / goutte)) pendant 1 à 2 mois. Ce traitement pouvant être renouvelé chez certains malades.
  - dans le cas particulier du delirium et du prédelirium : 400 à 1200 mg /jour, soit quatre à douze ampoules par jour par voie IM ou IV réparties en injections toutes les 4 à 6 heures. Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 1800 mg / jour ;
- les algies intenses et rebelles (et névralgies faciales selon DOROSZ ®) : Ici la posologie est en général 200 à 400 mg /j, soit 2 à 4 ampoules ou 2 à 4 comprimés par jour ;
- les mouvements anormaux de type choréique (où seule la forme en comprimés est admise). La posologie est :
  - dans les mouvements anormaux, de 300 à 800 mg /jour selon l'intensité des symptômes ;
  - dans les dyskinésies « de milieu de dose » provoquée par la lévodopa, de 75 à 150 mg /j, la posologie efficace et son rythme d'administration sont recherchés par tâtonnements en commençant à 25 mg / j soit ¼ de comprimé ».



**Chapitre III**  
**MALADIE ALCOOLIQUE ET**  
**SYNDROME DE SEVRAGE**  
**ALCOOLIQUE**



## 1. INTRODUCTION ET DEFINITIONS.

### 1.1. Introduction.

Depuis 1970, on observe dans notre pays une diminution régulière de la consommation moyenne d'alcool pur par an et par habitant. La France garde néanmoins le troisième rang pour la consommation de ce toxique, dont on note une responsabilité importante dans la morbidité et la mortalité de nos concitoyens. Environ 65 % des hommes et 30 % des femmes consomment régulièrement de l'alcool, seule une minorité étant dépendante psychologiquement et psychiquement (45) ; ce sont les alcoolo-dépendants (ce qui sous-entend aussi une perte de sa liberté de consommation). L'usage inadapté ou plutôt « immodéré » de l'alcool est la cause directe ou indirecte d'une consultation sur cinq en médecine générale, de 15 à 25 % des hospitalisations, de 30000 à 35000 décès par an, dont 23400 pour « alcoolisme chronique », selon des chiffres de 1994 (8).

On parle aussi de cet « alcoolisme chronique » comme de la toxicomanie la plus répandue dans notre pays. L'alcool est une « drogue légale » dont l'usage est non seulement admis, mais aussi enraciné donc encouragé dans les habitudes de vie de nos contemporains. Ainsi, l'alcool représente un vecteur presque obligatoire dans de nombreuses situations sociales (Vins d'honneur, Pots de départ ....) (45).

A coté de l'alcoolodépendance elle-même (dans le sens toxicomanie du terme), une foule de complications somatiques ou maladies de l'alcool existent. Ces complications entraînent des répercussions socioprofessionnelles et économiques non négligeables. Par ailleurs, si une partie de ces complications est liée à l'alcoolisme chronique, certaines se manifestent à l'occasion d'une intoxication aiguë. Enfin, ces pathologies sont souvent multiples chez un même individu, ce qui doit conduire à leur recherche (au moins les plus fréquentes et dangereuses), dans certaines situations pathologiques, y compris le sevrage dont nous parlerons plus loin.

Pour terminer cette introduction, nous soulignerons l'importance de bien définir les termes médicaux (ou non) qui qualifient les concepts et les notions que l'on rencontre pour décrire l'alcoolisme et ses complications.

## **1.2. Définitions(8 ;69 ;169).**

### **1.2.1. Alcoolisme.**

C'est l'ensemble des accidents morbides produits par l'abus de boissons alcoolisées. Un synonyme courant est le terme éthylisme (8 ;69).

En raison des ambivalences et des ambiguïtés du terme alcoolisme, le Haut Comité d'étude et d'information sur l'alcoolisme privilégie la notion d'alcoolodépendance, en conformité avec l'OMS, qui ne parle plus d'alcoolisme, mais de syndrome de dépendance alcoolique (169).

### **1.2.2. Sevrage alcoolique.**

C'est l'arrêt de la consommation d'alcool, qu'il soit accidentel, sur l'initiative du sujet ou qu'il s'inscrive dans une perspective thérapeutique (sevrage thérapeutique) chez l'alcoolodépendant. Il s'agit donc de la cessation de l'alcoolisation.

Le sevrage est à bien distinguer de la mythique cure de désintoxication dont se font le reflet, certaines définitions ; notamment le Petit Larousse des Noms Communs qui définit comme suit le sevrage : « Privation progressive d'alcool ou de drogue lors d'une cure de désintoxication. ».

### **1.2.3. Syndrome de sevrage.**

Il s'agit là des manifestations symptomatiques survenant dans les suites immédiates ou différées jusqu'au dixième jour suivant cet arrêt. Ces manifestations traduisent un état de manque psychique, comportemental et physique.

### **1.2.4. Alcoolodépendance.**

Les premières descriptions considéraient les symptômes physiques du sevrage d'alcool comme une des caractéristiques essentielles du syndrome. Les classifications internationales récentes (DSM IIIR 1987, CIM 10 1993, DSM IV 1994) témoignent d'une évolution conceptuelle.

Elles ne considèrent plus ces symptômes physiques comme indispensables au diagnostic d'alcoolodépendance qui recouvre aussi d'autres manifestations :

- psychiques : désir compulsif de boire de l'alcool qui rend le sujet incapable de maîtriser sa consommation.

- comportementales :
  - recherche de la consommation d'alcool qui prend le pas sur la plupart des activités du sujet,
  - phénomène d'évitement : le sujet consomme de l'alcool, souvent tôt le matin, dans l'intention de prévenir ou de supprimer les symptômes de sevrage. Le but est généralement atteint en 30 à 45 minutes,
  - fixation progressive des modalités de consommation de l'alcool, dictée par la nécessité de maintenir une alcoolémie suffisante,
  - augmentation de la tolérance amenant le sujet dépendant à consommer des quantités croissantes d'alcool.

C'est donc aussi une *pharmacodépendance* à l'alcool éthylique, soit une véritable toxicomanie. (69).

#### 1.2.5. Alcoolisation compulsive et intermittente.

Ce sont des formes d'alcoolisation parfois paroxystiques qui s'accompagnent souvent d'une dépendance psychique.

#### 1.2.6. Abus d'alcool.

C'est la conduite d'alcoolisation excessive, variable dans ses modalités, mais sans alcoolodépendance.

Un continuum de symptômes entre abus et dépendance rend parfois difficile le diagnostic d'alcoolodépendance.

#### 1.2.7. Sevrage et alcoolodépendance.

La distinction entre abus et alcoolodépendance est importante car dans l'abus d'alcool, le sevrage thérapeutique ne s'impose pas et un conseil de modération peut être proposé.

Par contre lorsqu'une alcoolodépendance est installée, le retour à une consommation modérée est considéré comme très difficile, voire impossible par de nombreux experts. De plus, cette modération de la consommation peut entraîner un syndrome de sevrage.

## 2. MALADIES DE L'ALCOOLISME

### 2.1. Conséquences et effets de l'alcool sur le système nerveux central.

#### 2.1.1. Introduction (56 ;131).

Les complications neurologiques centrales et périphériques liées à l'alcool sont diverses et peuvent apparaître au cours d'une intoxication alcoolique aiguë ou chronique. Leur prévalence serait de 40 pour 100000 hospitalisés. Ces atteintes toucheraient principalement les hommes (80% des atteintes), l'âge moyen étant de 49 ans.

Les quatre principales complications sont :

- l'atrophie cérébelleuse (38%).
- la polynévrite (34 %).
- les crises épileptiques (14%).
- l'encéphalopathie de Wernicke Korsakoff (12%).

Les autres complications sont plus rares : détérioration intellectuelle (4%), encéphalopathie hépatique (2%) (voir tableau n°15).

Tableau n°15. Maladies somatiques du système nerveux dues à l'alcool (56).

<b>Maladies très fréquemment dues à l'alcool</b>	Encéphalopathie de Gayet-Wernicke et syndrome de Korsakoff Polyneuropathie périphérique Névrite optique rétrobulbaire Atrophie cérébelleuse Maladie de Marchiafava-Bignami Myélinolyse centrale du pont Encéphalopathie pseudopellagreuse
<b>Maladies dont l'étiologie alcoolique doit être envisagée</b>	Atrophie cérébrale corticale Myélopathie Traumatismes crâniens (chutes) Accident vasculaire cérébral Crises convulsives généralisées Démence Apnée nocturne

Nous reviendrons plus longuement sur certaines de ces atteintes un peu plus loin. Voyons maintenant comment s'explique la toxicité de l'alcoolisation aiguë et chronique sur le système nerveux.

### 2.1.2. Physiopathologie des atteintes nerveuses liées à l'alcool (56 ;131 ;148 ).

La présence d'éthanol dans l'organisme entraîne diverses conséquences : d'une part, sur les membranes dont il modifie, par son effet fluidifiant, le bon fonctionnement et par conséquent celui des protéines qui y sont incluses (récepteurs notamment) ; d'autre part, sur les neurotransmetteurs dont il peut modifier le métabolisme. Ces modifications des principaux systèmes de neurotransmission (cholinergique, aminergique, GABAergique, ..) dans certaines aires cérébrales expliquent les conséquences pharmacologiques de l'alcoolisation aiguë. Au cours de l'alcoolisation chronique, des phénomènes d'adaptation se mettent en place, aussi bien au niveau des membranes (augmentation de la rigidité) que des neurotransmetteurs. Ils se traduisent par une hyperexcitabilité (hyperactivité catécholaminergique et hypoactivité GABAergique) qui se démasque lors de la disparition de l'effet sédatif de l'éthanol et s'exprime cliniquement par le syndrome de sevrage.

#### 2.1.2.1. Effets de l'alcoolisation aiguë sur les neurotransmetteurs.

La transmission neuronale est assurée par des neurotransmetteurs comme l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine, et l'acide  $\gamma$  amino-butyrique (GABA). Il faut y ajouter des peptides de connaissance plus récente, comme les opioïdes endogènes (enképhalines et endorphines) ainsi que les acides aminés excitateurs (aspartate et glutamate). Il existe de très nombreuses interrelations entre tous les systèmes de neurotransmission du système nerveux central. Ils se régulent les uns les autres, ce qui rend impossible la schématisation simple de leur action. L'éthanol est capable de perturber la plupart de ces systèmes de neurotransmission soit en altérant les membranes neuronales, soit par action sur les neurotransmetteurs eux-mêmes.

##### 2.1.2.1.1. Système cholinergique.

Pour le *système cholinergique*, il semble exister un effet biphasique sur la quantité d'acétylcholine cérébrale ; qui augmente dans un premier temps, puis diminue. Les récepteurs muscariniques semblent également modifiés.

#### 2.1.2.1.2. Systèmes aminergiques.

En ce qui concerne les *amines biogènes* (dopamine, noradrénaline, sérotonine), l'éthanol augmente d'abord leur libération, phénomène à mettre en rapport avec l'effet stimulant initial de l'éthanol sur l'activité psychomotrice. Dans un deuxième temps, lorsque les doses augmentent, on observe au contraire une baisse de l'activité catécholaminergique avec dépression du système nerveux central. La sérotonine serait aussi augmentée au cours de l'alcoolisation aiguë.

#### 2.1.2.1.3. Système GABAergique.

Le GABA est un inhibiteur du système nerveux qui a une action importante dans la régulation des systèmes aminergiques et des seuils de convulsion. En cas d'alcoolisation aiguë, le taux de GABA est généralement accru et surtout, l'éthanol est capable de potentialiser son action au niveau du complexe récepteur GABA benzodiazépines canal chlorique : il facilite l'ouverture du canal chlorique par le GABA, provoquant une hyperpolarisation membranaire responsable de son effet dépressur. Comme précédemment, un effet biphasique a été mis en évidence.

#### 2.1.2.1.4. Neuropeptides.

Si plusieurs *neuropeptides* ont fait l'objet d'études, les données sont encore insuffisantes sauf en ce qui concerne les opioïdes endogènes. Leur rôle physiologique est complexe. Ils interviennent dans le traitement de l'information douloureuse, dans la libération des hormones hypothalamo-hypophysaires, dans le sommeil, mais aussi dans les émotions (les comportements d'apprentissage et de mémorisation...). Plusieurs travaux permettent de penser que l'alcool modifie aussi ces systèmes sans que les conséquences exactes soient encore connues.

#### 2.1.2.1.5. Acides aminés excitateurs.

Quant aux *acides aminés excitateurs*, leur connaissance est très récente. Il s'agit principalement de l'aspartate et du glutamate. Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs comme celui du N-méthyl-D-aspartate. Ils ont un rôle dans la plasticité synaptique, les processus de mémorisation, le développement cérébral, mais aussi dans le déclenchement des crises convulsives et dans la survenue de lésions cérébrales par augmentation du calcium intracellulaire). L'éthanol est un puissant inhibiteur de la réponse du récepteur N-Méthyl-D-

Aspartate au glutamate. Un effet biphasique (stimulation à faibles doses puis inhibition) a aussi été évoqué.

#### 2.1.2.1.6. Conclusion.

Schématiquement, l'alcoolisation aiguë provoque d'abord, à faible dose, une phase de stimulation psychomotrice puis, à plus forte dose, une dépression du système nerveux central, pouvant aller jusqu'au coma. Cette phase est assez voisine de celle observée avec les anesthésiques. Elle est la conséquence **d'une inhibition des systèmes catécholaminergiques et des acides aminés excitateurs ainsi que d'une stimulation du système GABAergique.**

#### 2.1.2.2. Effets de l'alcoolisation chronique sur les neurotransmetteurs.

Des phénomènes d'adaptation sont susceptibles de se mettre progressivement en place au cours de l'alcoolisation chronique.

Les modifications les plus connues sont une *augmentation des catécholamines* en réponse à la *diminution de l'activité des systèmes catécholaminergiques*, et, au contraire, une *diminution de l'activité GABAergique*. Ce phénomène explique, au moins en partie, l'hyperexcitabilité observée au cours du syndrome de sevrage. Enfin, une étroite relation entre le système GABAergique et les benzodiazépines au niveau du complexe récepteur GABA benzodiazépines canal chlorique explique pourquoi ces substances sont le traitement de choix, préventif et curatif, du syndrome de sevrage. Quant aux *acides aminés excitateurs*, au cours de l'alcoolisation chronique, une augmentation du nombre de leurs récepteurs peut contribuer à accroître l'hyperexcitabilité qui se démasque lors de l'arrêt brutal de l'intoxication, et notamment à déclencher les crises convulsives.

#### 2.1.2.3. Physiopathologie des complications neurologiques.

L'alcool peut donc avoir un effet direct lors de l'ingestion massive aiguë (ivresse pathologique, coma éthylique) ou à la suite d'une intoxication chronique (certaines crises d'épilepsie, encéphalopathie de Marchiafava-Bignami, atrophie cérébrale constatée par l'imagerie).

Chez l'éthylique chronique, l'intoxication répétée a très souvent une action délétère par une dénutrition et une carence vitaminique, surtout en thiamine (vitamine B1) ou par une anomalie de la transcétolase dont la thiamine est le cofacteur (encéphalopathie de Gayet-Wernicke et syndrome de Korsakoff).

En fait, la physiopathologie est souvent plus complexe, intriquant carences et anomalies vitaminiques et toxicité directe de l'alcool et de ses métabolites (polynévrite, atrophie cérébelleuse). De même, une dénutrition peut s'associer à des troubles hydro-électrolytiques, tels une hyponatrémie responsable d'une myélinolyse centropontine quand elle est trop rapidement compensée.

La responsabilité de l'alcool dans les atteintes du système nerveux est aussi en partie indirecte quand il existe une cirrhose éthylique dont les conséquences (insuffisance hépatique, shunts porto-caves) sont à la base des encéphalopathies hépatiques. De même, l'alcoolisme chronique n'entraîne parfois des complications neurologiques que par l'intermédiaire de lésions facilitées par l'intoxication (traumatismes crâniens et cervicaux, certains accidents vasculaires cérébraux). La relation devient encore plus lointaine pour des affections de coïncidence dont la traduction épileptique (tumeur cérébrale) ou cognitive (démence sénile de type Alzheimer) est seulement favorisée par l'éthylisme chronique.

### 2.1.3. Complications neurologiques imputables à l'alcool (18 ;131).

#### 2.1.3.1. Complications par action prépondérante directe de l'alcool (18).

Ces complications comprennent : l'ivresse pathologique et le coma alcoolique pour les intoxications massives ; le syndrome de sevrage dont une partie du chapitre est consacrée.

#### 2.1.3.2. Complications par syndrome carenciel prépondérant.

##### 2.1.3.2.1. Encéphalopathie de Gayet-Wernicke et syndrome de Korsakoff.

C'est le syndrome de Wernicke-Korsakoff des auteurs anglo-américains. La carence en vitamine B1 ou thiamine joue ici le rôle physiopathologique majeur. On sait que le cerveau a besoin de glucose, à la fois comme source d'énergie et comme source de protons pour la synthèse lipidoprotéique. Or, l'utilisation du glucose est thiamino-dépendante. Ainsi, la survenue de cette complication peut être consécutive à une alimentation parentérale inadéquate (sérum glucosé sans supplément vitaminique) qui entraîne une chute des dernières réserves de thiamine.

##### 2.1.3.2.1.1. Encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke s'observe dans toute situation de carence, surtout d'alcoolisme chronique. Après une phase prodromique marquée par une aggravation des troubles nutritionnels et un ralentissement intellectuel, elle se caractérise par la survenue aiguë

de troubles de la vigilance, rarement un coma, plus souvent une apathie et une hypersomnie avec confusion mentale.

L'examen clinique montre aussi un syndrome cérébelleux des membres inférieurs et des anomalies oculomotrices (nystagmus précoce, paralysie simple ou double du VI, paralysie du III, paralysies de fonction). Une raideur oppositionnelle et une raideur nucale sont fréquentes. Une polynévrite des membres inférieurs est inconstante. La guérison est possible si le traitement est précoce et prolongé, évitant le décès (10 % des cas) ou l'évolution vers un syndrome de Korsakoff. Les lésions affectent symétriquement la substance grise périventriculaire (noyaux dorso-médians du thalamus, hypothalamus, tubercules mamillaires, région périaqueducale, plancher du V4, vermis cérébelleux).

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke peut être diagnostiquée par la découverte d'une hyperpyruvicémie et une baisse de l'activité transcétolase des hématies.

L'histologie montre des degrés variables de nécrose, de gliose, de prolifération capillaire et parfois des hémorragies pétéchiiales. Au vu des séries anatomiques, le diagnostic semble insuffisamment porté car les critères cliniques classiques semblent trop rigides et la triade -ataxie / atteinte oculomotrice / état mental anormal- n'existerait que chez le tiers des patients au début. En fait les atteintes anatomiques pathognomoniques existent dans 1 % des autopsies chez l'alcoolique (139).

L'imagerie par résonance magnétique à la phase aiguë peut montrer en T2 des hypersignaux bilatéraux des noyaux dorso-médians et de la substance grise périaqueducale, parfois (20 % des cas) une nécrose hémorragique des formations grises périventriculaires ou une prise de gadolinium des tubercules mamillaires. Elle permet surtout la reconnaissance plus aisée des formes atypiques et la mise en train plus rapide du traitement vitaminique.

On notera, de plus, l'existence de troubles de la thermorégulation (hypothermie ou hyperthermie), décrite comme une thermolabilité. Chez des patients présentant des symptômes d'encéphalopathie de Wernicke, on a pu observer une chute de leur température centrale ainsi qu'une thermolabilité quand ils étaient exposés à des ambiances chaudes ou froides. Il existerait aussi une anomalie de la réponse fébrile à la prise de pyrogène et une anomalie du rythme thermique circadien. Le traitement par thiamine a corrigé ces anomalies de la thermorégulation (110 ;123).

#### 2.1.3.2.1.2. Syndrome de Korsakoff.

Dans le syndrome de Korsakoff, l'amnésie est ici massive et antéro-rétrograde, avec oubli à mesure, fabulations et fausses reconnaissances, sans troubles de la vigilance, mais avec un comportement souvent «frontal» (dépression métabolique fronto-basale en tomographie par émissions de positons).

Les troubles mnésiques seraient liés à des lésions siégeant au niveau des tubercules mamillaires devenus atrophiques, de l'uncus de l'hippocampe, du thalamus, c'est-à-dire au niveau même des formations cérébrales qui constituent le circuit de Papez, intégrateur de la mémoire. Une polynévrite est fréquente (psycho-polynévrite). C'est surtout une modalité évolutive d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke traitée tardivement. Mais il se constitue parfois d'emblée, pouvant alors guérir ou s'améliorer sous vitaminothérapie précoce.

#### 2.1.3.2.2. Encéphalopathie pellagreuse.

La vitamine PP (la nicotinamide) est à l'origine de troubles neuropsychiques variés ; d'ailleurs, certaines encéphalopathies subaiguës de l'alcoolisme chronique, rappelant le Gayet-Wernicke et résistantes à la vitamine B1, se sont rapidement amendées sous l'effet de fortes doses de vitamine PP. Il s'agissait donc d'encéphalopathie pellagreuse.

Cette encéphalopathie peut s'observer dans toute malabsorption (pellagre secondaire ou non endémique), elle dépend d'une carence en nicotinamide (vitamine PP), mais elle est souvent non diagnostiquée chez l'éthylique chronique car sa présentation clinique est peu spécifique (hypertonie oppositionnelle, myoclonies, troubles psychiques à type de confusion mentale agitée, de délire avec hallucinations ou de démence); avec de plus une inconstance des signes cutanés habituels (érythème desquamant photosensible, stomatite), ou digestifs, justifiant de son appellation de « pseudo-pellagre » alcoolique.

Elle est, enfin, fréquemment associée à une autre encéphalopathie éthylique. Les lésions concernent les formations grises du tronc cérébral, essentiellement les neurones (chromatolyse centrale par dégénérescence rétrograde).

#### 2.1.3.2.3. Carence en folates.

30 % des alcooliques sont carencés en folates. Ce déficit serait responsable, au moins en partie, de certaines neuropathies périphériques, de démences, et même de myélopathies.

#### 2.1.3.2.4. Carence en vitamine B12.

Elle concerne 10 % des alcooliques chroniques.

#### 2.1.3.2.5. Carence en vitamine A.

Elle explique une partie des troubles de la vision de l'alcoolique

#### 2.1.3.3. Complications par phénomène mixte.

##### 2.1.3.3.1. Encéphalopathie de Marchiafava-Bignami.

Rare, elle réalise une démyélinisation aiguë du corps calleux qui peut évoluer vers une nécrose parfois hémorragique, puis vers une atrophie. Dans le tiers des cas, une dépopulation neuronale sélective avec gliose intense intéresse la 3<sup>ème</sup> couche du cortex frontal (sclérose laminaire)

La clinique est souvent non spécifique (coma ou confusion aiguë ou démence progressive avec astasie-abasie et hypertonie oppositionnelle), car des signes de dysconnexion calleuse sont rares.

Le scanner sur les coupes axiales montre une hypodensité affectant le corps calleux ; l'imagerie par résonance magnétique sur les coupes sagittales montre un hypersignal linéaire n'occupant souvent que la partie médiane du corps calleux.

La physiopathologie semble être liée à une toxicité directe du vin ou des impuretés qu'il peut contenir sur les neurones.

##### 2.1.3.3.2. Myélinolyse centrale du pont (18 ;56).

Encore appelée myélinolyse centropontine, c'est une complication non spécifique de l'alcoolisme, pouvant apparaître dans les cas de dénutrition, cancer, hémopathie, insuffisance hépatique ou rénale.

Elle correspond à la présence de plages de démyélinisation du pied de la protubérance, plus ou moins étendue en hauteur et en largeur. Les oligodendrocytes y sont rares, alors que des corps cellulaires neuronaux semblent préservés.

Sa physiologie est imparfaitement comprise, même si l'hyponatrémie sévère ( $\leq 130$  mmol /l) est un facteur déterminant, soit par le biais d'un œdème cérébral soit par une correction trop rapide. Il est possible que d'autres facteurs soient mis en cause : carence en thiamine (vitamine B1) et anoxie cérébrale.

Le tableau clinique est habituellement dominé par un syndrome pseudo-bulbaire avec dysarthrie, rires et pleurs spasmodiques, troubles du contrôle sphinctérien ; il peut évoluer jusqu'à un véritable tableau de mutisme akinétique et à une atteinte des voies corticospinales bilatérales se traduisant par un syndrome tétrapyrimal. L'installation se fait rapidement en quelques jours.

Le scanner cérébral et surtout l'imagerie par résonance magnétique encéphalique mettent en évidence une lésion hypodense centropontine ne prenant pas le produit de contraste.

L'évolution est le plus souvent fatale en quelques semaines, malgré la vitaminothérapie et la rééquilibration hydro-électrolytique prudente. Il est donc normal de rappeler que la prévention de la myélinolyse centropontine repose sur une correction progressive des hyponatrémies sévères (< 12 mmol/L/24 heures )

#### 2.1.3.4. Complications métaboliques.

##### 2.1.3.4.1. Encéphalopathie porto-cave.

Elle constitue soit un accident terminal soit un épisode transitoire et régressif, faisant découvrir un facteur déclenchant : saignement digestif, prise de benzodiazépines, dérivation chirurgicale porto-cave réalisée pour diminuer le risque hémorragique de varices œsophagiennes.

Le tableau clinique comporte des troubles de la vigilance qui vont :

- de la normalité (stade I),
- à la confusion mentale (stade II),
- à l'obnubilation (stade III)
- puis au coma (stade IV).

Il existe des mouvements anormaux et diverses anomalies neurologiques : au début, astérisis (*flapping tremor*) aux membres supérieurs, fréquent mais non spécifique, souvent associé à des réflexes archaïques de type frontal (réflexe de succion, préhension pathologique ou *grasp reflex*). Une ataxie avec dysarthrie, une rigidité parkinsonienne, plus rarement des signes pyramidaux asymétriques peuvent s'observer à ce stade.

Plus tardivement, peuvent apparaître des myoclonies et au stade de coma des attitudes en décérébration. Des crises épileptiques sont possibles.

L'électroencéphalogramme objective un ralentissement diffus et volontiers des ondes biphasiques, comme dans toute encéphalopathie métabolique. L'ammoniémie artérielle est inconstamment augmentée.

L'évolution est souvent favorable mais la répétition des accès fait apparaître une rigidité extrapyramidale et fait prévoir un mauvais pronostic vital dans les années qui suivent.

##### 2.1.3.4.2. Coma hépatique terminal.

### 2.1.3.5. Effets de l'alcool sur le système nerveux autonome.

#### 2.1.3.5.1. Alcoolisation aiguë.

Elle entraîne une vasodilatation périphérique et peut modifier le pouls et la tension artérielle ; elle peut contribuer à l'apparition de divers signes aigus comme la syncope, l'hypothermie et le flush facial.

#### 2.1.3.5.2. Alcoolisation chronique.

On peut y noter des *perturbations de la sueur* et de la tension artérielle (HTA ou hypotension artérielle orthostatique ). Parfois même une atteinte vagale est la source de troubles gastro-intestinaux et une atteinte basse peut se compliquer d'impuissance.

### 2.1.3.6. Autres complications neurologiques de l'alcoolisme (131)

#### 2.1.3.6.1. Alcool et amnésie aiguë.

Une atteinte prédominante de la mémoire à court terme peut s'observer pendant quelques heures en l'absence de toute perte de connaissance en cas d'ingestion importante et d'autant plus que le sujet est âgé.

#### 2.1.3.6.2. Alcool et sommeil.

Une ingestion aiguë d'alcool peut aggraver les apnées du sommeil et parfois même les induire chez des sujets jusqu'alors simples ronfleurs.

#### 2.1.3.6.3. Alcool et mouvements anormaux.

Certains tremblements essentiels sont nettement améliorés par de petites quantités d'alcool qui au long court peuvent conduire des sujets prédisposés et (ou) très handicapés par leur tremblement à une intoxication alcoolique chronique. Le sevrage se caractérise par l'apparition ou par l'accentuation d'un tremblement éthylique et beaucoup plus rarement et de façon transitoire, par des syndromes choréiques ou extrapyramidaux parkinsoniens. L'alcool peut, seul ou en combinaison avec une cirrhose, induire divers types de tremblements d'attitude, un astérisis et des troubles cérébelleux.

#### 2.1.3.6.4. Alcool et accident vasculaire cérébral (56 ;131).

Une ingestion occasionnelle mais massive peut provoquer chez un sujet jeune, indemne de facteurs de risque, des troubles du rythme cardiaque, source possible d'embolies cérébrales. Sinon, des consommations quotidiennes faibles (12 à 24 g /j) semblent avoir un rôle préventif vis-à-vis de la maladie coronaire et peut-être des accidents ischémiques («paradoxe français»). Cet effet disparaît pour une consommation importante, favorisant cardiomyopathie alcoolique et hypertension artérielle qui peuvent être responsables d'accidents vasculaires cérébraux. Chez le grand éthylique, le risque d'hémorragie, méningée et (ou) cérébrale, est plus important en raison sans doute de troubles de la coagulation.

### 2.2. Conséquences et effets de l'alcool sur le muscle squelettique.

#### 2.2.1. Rappels sur la contraction musculaire et la cellule musculaire squelettique (74).

Le myocyte strié squelettique est une cellule excitable et contractile.

Le tissu musculaire strié présente trois propriétés essentielles : l'élasticité, l'excitabilité et la contractilité.

Le rôle capital du muscle strié squelettique dans la motricité est lié à la contractilité. Cette performance spécifique à la cellule musculaire (le myocyte) dépend de l'appareil myofibrillaire. Le myocyte étant en effet capable d'hydrolyser l'ATP et grâce à un système de protéines fibrillaires - les filaments coulissants - de transformer l'énergie chimique consécutive à l'hydrolyse d'ATP en énergie mécanique.

La contraction ainsi obtenue est déclenchée dans le myocyte squelettique par une synapse neuromusculaire qui transforme l'information codée sous forme d'une fréquence de potentiel d'action en un message calcique désinhibiteur déclenchant le glissement des filaments coulissants et le raccourcissement de cette structure élastique qu'est le muscle.

Le sarcomère est la base du phénomène de motricité ; il constitue l'unité motrice des myofibrilles présentes dans un myocyte. La figure n° 9 en rappelle la structure, indispensable à comprendre pour appréhender la contraction musculaire.

#### 2.2.1.1. Animation du dispositif mécanique.

On sait depuis longtemps que l'injection intracellulaire de l'ion  $Ca^{2+}$  déclenche la contraction, d'où l'hypothèse que le calcium est le messager intracellulaire (ou la «gâchette calcique») entre l'excitation neuromusculaire du myocyte et la contraction des myofibrilles (constituées de sarcomères).

Au niveau du sarcomère, comme le montre la figure n°9, il existe 6 rangées de paire de têtes de myosine par fibre de myosine ; ces six paires de têtes peuvent s'accrocher aux six filaments d'actine qui les entourent.

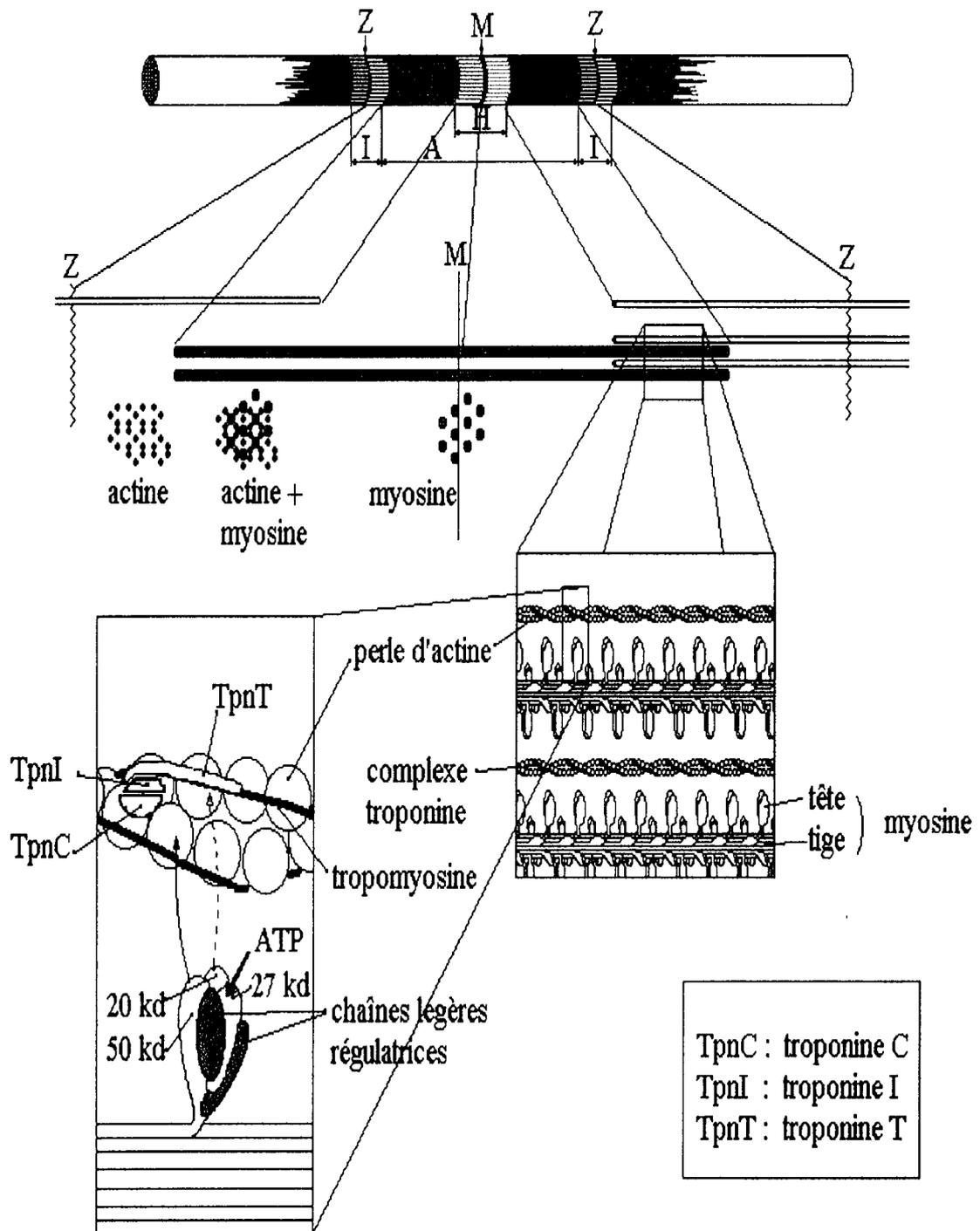
Chaque tête de myosine s'accroche à l'actine en constituant un pont d'union et grâce à son activité ATPasique, permet la contraction. La liaison de la double tête de myosine sur deux perles d'actine se fait par le fragment de 50 kd de haute affinité et le fragment de 20 kd de faible affinité, le fragment de 27 kd liant l'ATP. Après son accrochage à l'actine, la tête de myosine tend à pointer vers le milieu du filament épais (tige) auquel elle est appendue.

L'interaction entre têtes de myosine et perles d'actine est bloquée par l'interposition d'une molécule, la tropomyosine. Cette chaîne surenroulée prend place dans un sillon formé sur l'actine, interdisant la fixation des têtes de myosine. Après fixation non compétitive de calcium, la tropomyosine se déplace vers l'interstice situé entre les deux chaînes de perles d'actine ce qui entraîne une libération de la zone d'accrochage de la myosine. La tropomyosine permet donc une régulation de la contraction musculaire.

Un autre ensemble de molécules régulatrices, le complexe troponine (qui comprend trois constituants : TpnC, TpnI, TpnT) va intervenir entre la «gâchette calcique» et la fixation de la tête de myosine. Le complexe troponine va agir comme capteur et régulateur.

- La troponine C (TpnC) constitue le capteur calcique ; c'est une molécule très proche de la calmoduline. La modification de sa conformation induite par la fixation non compétitive du calcium entraîne l'interaction des trois constituants du complexe et un changement de conformation de la tropomyosine rendant possible l'ancrage de la myosine sur les perles d'actine.
- La troponine I (TpnI) joue un rôle régulateur ; elle désensibilise la troponine C au calcium et détermine ainsi une action plus rapide des têtes, donc une relaxation plus rapide et par conséquent une secousse plus courte.
- Quand la concentration calcique cytosolique est basse, la tropomyosine est associée à la troponine T (TpnT) qui l'amarre aux berges du sillon d'actine(état inactif), ce qui bloque l'accès des perles d'actine pour les têtes de myosine. L'augmentation de la concentration calcique entraîne une transconformation du complexe avec déplacement de la tropomyosine dans l'interstice entre les deux chaînes d'actine ; l'interaction des têtes de myosine avec les perles d'actine est alors possible (état actif et phase 1 du cycle de la contraction musculaire).

Figure n°9 : Organisation d'un sarcomère.



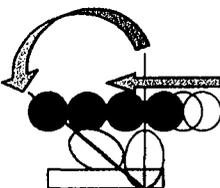
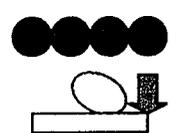
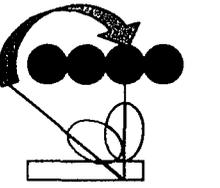
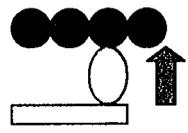
2.2.1.2. Cycle de la contraction musculaire.

Ce cycle permet de préciser les séquences chimiques et mécaniques qui permettent de saisir le fonctionnement des filaments coulissants correspondant à la contraction et à la relaxation de l'unité sarcomère (voir tableau n°16).

Ce modèle est construit autour de deux phénomènes :

- l'hydrolyse de l'ATP qui constitue la source de l'énergie, et
- la bascule de la tête de myosine attachée à l'actine, ce qui réalise le mouvement.

Tableau n° 16 : Cycle des ponts Myosine-Actine du mouvement musculaire élémentaire.

Cycle	Configuration chimique	Configuration structurale
Phase 1 Phase active du mouvement	Complexe Myosine-Actine	 Myosine et Actine liées Tête de Myosine basculée
Phase 2 Détachement	Myosine-ATP + Actine seule	 Myosine et Actine détachées Tête de myosine basculée
Phase 3 Redressement de la tête (Armement)	Myosine-ADP-P + Actine seule	 Myosine et Actine détachées Tête de Myosine armée
Phase 4 Accrochage	Complexe Myosine-Actine + ADP	 Myosine et Actine liées Tête de Myosine armée

- A la fixation d'ATP dans le domaine de 27 kd de la tête de myosine correspond un phénomène chimique : l'hydrolyse rapide et indépendante de l'ATP en ADP et Phosphate (P). L'énergie du groupement phosphate ainsi libérée permet la réorganisation dans l'espace de la tête de myosine qui se détache de l'actine : **c'est le détachement ou phase 2 du cycle.**
- L'ATP est hydrolysé en myosine-ADP-P, les produits de cette hydrolyse restant fixés à la myosine tandis que la tête de myosine reste détachée de l'actine, mais se place à la perpendiculaire de l'axe des fibres (ou de sa tige) : **c'est l'armement ou phase 3 du cycle.**

- **La phase 4 est celle de l'accrochage** de la tête armée à l'actine, ce qui entraîne aussi une libération de l'ADP-P, le site de 27 kd redevant alors à nouveau disponible pour l'ATP.
- **La phase 1**, enfin, est la phase active proprement dite. Il existe alors une bascule de la tête de 90° à 45°, qui accrochée à la chaîne d'actine réalise l'action mécanique élémentaire.

Ensuite et en présence d'ATP, le détachement (phase 2) s'opère...(voir tableau n° 16)

Les quelques centaines de têtes d'un filament de myosine effectuent un cycle en 0.2 seconde. Les extrémités des têtes se déplacent de 5 nanomètres à une vitesse estimée de l'ordre de 1 à 5 m/s. Le raccourcissement maximum (qui nécessite plusieurs cycles) est de l'ordre du tiers de la longueur initiale (de l'ordre de 0.7 µm par sarcomère).

Pour passer aux mouvements des membres, il faut donc des fibres longues permettant des raccourcissements importants amplifiés par des leviers ostéo-articulaires et mis en parallèle pour additionner les forces (1 Newton par sarcomère).

Cette modélisation est cependant celle d'un système prêt à fonctionner, ou prêt à créer un mouvement. Ce dispositif ne peut se mettre en route que si deux conditions sont remplies :

- la neutralisation du système inhibiteur (tropomyosine et complexe troponine), assurée par le calcium libéré par l'excitation neuromusculaire et
- la mise à la disposition du myocyte du système de carburant cellulaire : l'ATP.

**Ainsi en absence d'ATP, le cycle du mouvement élémentaire s'interrompt et les sarcomères restent bloqués en phase 1, les têtes de myosine sont alors basculées et accrochées à l'actine ( ce qui détermine le «rigor mortis » par exemple).**

**A l'opposé, le blocage de l'excitation neuromusculaire entraîne une absence de levée de l'inhibition au niveau des perles d'actine, c'est à dire l'impossibilité de ponts myosine-actine, qui détermine une «flaccidité musculaire ».**

#### 2.2.1.3. Alimentation énergétique du système.

L'intervention des mitochondries est essentielle au processus de contraction musculaire, car elles mettent de l'ATP à la disposition du myocyte.

Le métabolisme glucidique aboutit au pyruvate et à l'acétyl-CoA. La matrice mitochondriale est aussi capable d'oxyder les acides gras en acétyl-CoA. Le myocyte

squelettique apparaît ainsi comme un moteur polycarburant qui, à la différence des myocytes cardiaques, utilise peu les corps cétoniques.

Le cytoplasme du myocyte dispose aussi d'une réserve de carburant sous forme de phosphocréatine, l'énergie libre de cette molécule permet de recharger immédiatement l'ADP en ATP (ADP + Phosphocréatine → ATP + Créatine).

On sait enregistrer le dégagement de chaleur au cours d'une contraction musculaire. Ce dégagement apparaît en deux vagues qu'il est possible de corrélérer à deux phénomènes :

- le premier contemporain de l'activité mécanique et variable selon la force déployée, correspond à l'hydrolyse de l'ATP, au niveau du sarcomère.
- le second correspond à la chaleur de récupération ; beaucoup plus tardif et durable, ce phénomène est lié à la respiration mitochondriale qui transforme l'ADP en ATP.

#### 2.2.1.4. Synapse neuromusculaire.

La plaque motrice est le nom de la région du myocyte où sur une longueur de quelques micromètres, s'affrontent une terminaison axonique et une région différenciée équipée de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (récepteurs canaux  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ligand dépendant).

L'axone du nerf moteur qui pénètre dans la gouttière neurale du myocyte, contient de très nombreuses vésicules synaptiques contenant l'acétylcholine.

La région post-synaptique du myocyte est caractérisée par une déformation de la membrane qui se creuse, forme la gouttière neurale et présente de très nombreux plis jonctionnels constituant l'appareil sous-neural où l'enzyme acétylcholinestérase est particulièrement abondante.

Les molécules d'acétylcholine libérées par l'axone diffusent donc dans la fente synaptique et se fixent aux récepteurs qui se dépolarisent en engendrant un potentiel dénommé potentiel de plaque motrice. A partir d'un certain seuil, cette dépolarisation se propage à la membrane du myocyte (sarcolemme) et induit une libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique (par le biais du récepteur canalaire à la ryanodine), tandis que la cholinestérase stockée dans l'appareil sous-neural inactive rapidement l'acétylcholine, permettant la repolarisation de la plaque.

Le calcium libéré dans le cytoplasme par les récepteurs canaux à la ryanodine, lève de son côté l'inhibition générée par la tropomyosine au niveau des perles d'actine et entraîne la contraction musculaire.

La dépolarisation terminée, le calcium qui a servi de «gâchette» à la contraction, est rapidement recapté par des pompes du réticulum sarcoplasmique. On comprend donc que si un déséquilibre entre largage et recapture du calcium existe dans le sens d'une augmentation de la concentration calcique cytosolique, la contraction musculaire perdure et peut mener aux contractures musculaires observées notamment dans l'hyperthermie maligne per-anesthésique.

#### 2.2.1.5. Mécanisme de l'homéostasie calcique du myocyte.

Plusieurs mécanismes concourent à cet équilibre calcique du cytosol :

- l'imperméabilité quasi totale de la membrane du myocyte pour ce cation ;
- l'inclusion dans cette membrane de mécanismes de transport actif capables d'expulser le calcium hors des cellules à l'encontre d'un gradient électrochimique important ;
- l'existence d'organites cellulaires capables de séquestrer le calcium cytosolique là aussi par des transports actifs. C'est le cas pour le réticulum sarcoplasmique dans lequel une concentration calcique 10000 fois plus importante que dans le cytoplasme existe, ce gradient n'étant possible que grâce à des pompes ATPasique ;
- la présence dans la cellule de protéines solubles à haute affinité pour le calcium jouant le rôle de «tampon calcique» : les paralbumines particulièrement abondantes.

### 2.2.2. Rhabdomyolyses et alcool.

#### 2.2.2.1. Introduction.

La rhabdomyolyse correspond à la destruction du muscle strié (69). La présence de myoglobine dans l'urine (myoglobinurie) et dans le sang (myoglobulinémie) est souvent considérée comme synonyme de cet état. La myoglobine est un composant sarcoplasmique majeur, dont la présence hors du muscle strié est le signe (à des taux importants) d'une destruction du sarcoplasme et de la membrane du myocyte, donc de la destruction des cellules musculaires striées. Cette molécule proche de l'hémoglobine sert de transporteur et de réserve d'oxygène ; elle est particulièrement présente dans les fibres musculaire de type I (27).

En temps de guerre, les rhabdomyolyses faisant suite à un ensevelissement sous les décombres sont les plus fréquentes. En temps de paix, l'étude des cas de rhabdomyolyse montre que l'alcool et les compressions sans ou avec abus de toxiques sont alors les causes les plus communes de rhabdomyolyse (67).

C'est lors d'une intoxication alcoolique aiguë chez un sujet éthylique chronique majeur

que survient la rhabdomyolyse. La fréquence de celle-ci chez les malades alcooliques est différemment appréciée (40). L'élévation du taux de créatine-phospho-kinase et des taux de myoglobine sériques est le signe de ces états de souffrance musculaire ; la myoglobinurie est, elle, plus spécifique de la rhabdomyolyse, mais absente dans la moitié des cas (67).

Aussi, si l'on mesure uniquement l'augmentation des enzymes musculaires sériques, sans qu'il existe de signes de myolyse, la fréquence se situe entre **80 et 100 % des cas**. Dans une série, **7 rhabdomyolyses sur 26 (27 %)** sont d'origine alcoolique. Ailleurs, l'autopsie de 100 alcooliques chroniques met en évidence **22 fois** des lésions de rhabdomyolyse (67).

#### 2.2.2.2. Etiologie des rhabdomyolyses.

Les causes communes de rhabdomyolyse sont rappelées dans le tableau n°17.

Tableau n° 17 : Principales causes de rhabdomyolyse (27).

<p><b>Epuisement métabolique de la fibre musculaire</b></p>	<p>Exercices intensifs chez des gens normaux  <b>Crises d'épilepsie, delirium tremens</b>, tétanos, intoxication à la strychnine            Chaleur excessive ou température excessivement basse            Myopathies métaboliques, surtout pendant un exercice  <b>Hyperthermie maligne per-anesthésique, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome sérotoninergique</b>            Acidoses diabétiques            Ischémies (<b>coma</b>, occlusion artérielle)            Choc électrique (haut voltage)</p>
<p><b>Myopathies non métaboliques</b></p>	<p>Dystrophies musculaires            Myosites infectieuses (grippe, VIH, choc toxique et infections bactériennes (clostridium et légionelloses))            Myosites auto-immunes (dermatomyosites)</p>
<p><b>Substances toxiques et abus</b></p>	<p><b>Alcool</b>, LSD, cocaïne, plasmocid, méthadone, héroïne            Phencyclidine, amphétamines, ciguë            Venins (serpents, abeilles, guêpes, araignées)            Maladie de Haff</p>

Tableau n° 17 (suite)

<b>Médicaments</b>	Anticholestérolémiant Agents hypokalémiants (diurétiques, amphotéricine B), licorine AZT, surdosage en salicylate, azathioprine Théophylline, lithium, acide ε-amino-caproïque
<b>Déséquilibres hydroélectrolytiques</b>	Hypokaliémie Hyper ou hyponatrémie Hypophosphatémie Etats d'hyperosmolarité, intoxication à l'eau

De ces principales causes de rhabdomyolyse, on retiendra les rhabdomyolyses par épuisement de la fibre musculaire squelettique. Dans ces situations, une quelconque action toxique direct ou un terrain sous-jacent pathologique n'est pas indispensable pour générer la rhabdomyolyse.

Par exemple, une élévation de la température centrale accompagnée d'une augmentation du métabolisme accélère la nécrose chez les individus qui ont un travail musculaire excessif ou durant les contractions musculaires répétitives des états épileptiques, de la chorée de l'hémiballisme et la dystonie. Des activités augmentées épuisent le métabolisme aérobie et initie la glycogénolyse, en effondrant ainsi les réserves de glycogène ; cette réaction est, elle aussi, épuisée par l'ischémie qui tend à se développer avec l'exercice musculaire intense. Plus tard il y a mobilisation et éventuellement diminution des acides gras utilisés comme source d'énergie.

Ces événements entraînent une suppléance inadéquate de substrats hautement énergétiques nécessaire à la recapture du calcium par le sarcoplasme (réticulum sarcoplasmique) et à la relaxation musculaire, ainsi qu'au maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire.

Ceci facilite l'accumulation du calcium dans le cytoplasme ce qui causerait une surcharge du calcium mitochondrial, une activation des protéases et une nécrose.

De manière similaire, les contractures musculaires répétitives et intenses, la température augmentée, et la nécrose se produisent dans le **syndrome malin des neuroleptiques** et l'hyperthermie maligne per-anesthésique, conditions dans lesquelles, il existe aussi une accumulation du calcium de la cellule musculaire engendrée par des mécanismes différents.

**Une augmentation marquée dans la température environnante relève les besoins métaboliques, causant coup de chaleur et myoglobinurie. Ceux-ci sont plus fréquents**

**chez les sujets âgés, notamment chez ceux qui reçoivent des médicaments qui altèrent la production de la sueur (comme les neuroleptiques par leur action anti-cholinergique muscarinique).** Les températures extrêmement froides peuvent aussi engendrer une rhabdomyolyse par vasoconstriction, ischémie et dépense énergétique excessive dans le but de maintenir la température centrale.

La rhabdomyolyse est parfois la manifestation primitive d'une myopathie métabolique, n'apparaissant pas seulement pendant le travail musculaire, mais aussi dans des situations où existe une augmentation des besoins en nutriments, comme les infections.

#### 2.2.2.3. Physiopathologie (40).

Pour expliquer les lésions musculaires secondaires à l'alcool, de nombreux mécanismes ont été évoqués et parmi eux :

- **une atteinte enzymatique de la glycogénolyse**, analogue à celle observée dans les glycogénoses musculaires. Cette altération se traduit par une absence d'élévation des lactates après effort sous ischémie ;
- un déficit en carnitine (responsable de troubles du métabolisme oxydatif mitochondrial).
- une déplétion phosphorée : par hyperphosphaturie, avec pour conséquence une diminution du potentiel de repos transmembranaire ;
- une toxicité musculaire propre de l'éthanol ;
- **les troubles de la conscience de l'ivresse aiguë** qui peuvent être responsables d'une ischémie musculaire sur myopathie alcoolique préexistante. Le coma éthylique que l'on peut y rattacher est à l'origine d'une immobilisation responsable d'une compression (par effet de la pesanteur) (171) ;
- l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie.

L'alcool semble donc avoir un **effet délétère direct sur le muscle** et pourrait potentialiser les effets d'autres substances. Une consommation excessive d'alcool ainsi qu'une baisse de la kaliémie et du taux des phosphates sériques **causeraient une instabilité de la membrane cellulaire (27).**

On notera, néanmoins, une différence importante entre l'origine de la rhabdomyolyse liée à l'alcoolisation aiguë et la myopathie observée durant l'alcoolisme chronique.

La première de ces myopathies est dénommée «**myopathie alcoolique aiguë** » ; elle serait rare et observée à l'occasion d'ingestion massive. Elle est caractérisée par des myalgies, un déficit moteur proximal, une rhabdomyolyse lors d'examen anatomo-pathologique mettant en évidence des lésions des fibres musculaire squelettiques de type. On note aussi une augmentation du taux de créatine-phospho-kinase, une myoglobininurie et un risque d'insuffisance rénale. Ici une anomalie de la glycogénolyse musculaire pourrait exister, ainsi qu'un rôle favorisant d'une éventuelle hypokaliémie (89 ;131).

La seconde affection du muscle squelettique est la «**myopathie alcoolique chronique** » dont on parlera plus loin et dont on retiendra qu'à la différence de la myopathie alcoolique aiguë, elle est très fréquente et les altérations musculaires siègent ici au niveau des fibres musculaires de type II b (131 ;159 ;162 ;171).

#### 2.2.2.4. Conclusions.

**On peut donc se demander à juste titre si l'affection musculaire engendrée par l'alcoolisme chronique (myopathie alcoolique chronique) ne prédispose pas à ce genre de rhabdomyolyse, par une plus grande fragilité du myocyte squelettique chez ces patients.**

On note la présence des abus d'alcool parmi les causes toxiques de rhabdomyolyse. Parmi les substances connues pouvant engendrer des rhabdomyolyses importantes, **l'alcool est la plus fréquente (27).**

La myoglobininurie alcoolique pourrait aussi résulter de l'agitation, du delirium ou du coma (avec ischémie secondaire ) (27 ;29).

**On comprend donc que la rhabdomyolyse liée à une prise massive d'alcool s'observe surtout chez l'alcoolique chronique, chez lequel l'effet toxique direct s'ajoute à la myopathie chronique et à d'autres déficits hydro-électrolytiques eux aussi délétères pour le myocyte (27 ; 75 ;140 ;185).**

#### 2.2.3. Myopathie alcoolique chronique.

Une myopathie du muscle strié est causée par l'absorption prolongée d'alcool et affecte un à deux tiers des alcooliques chroniques (63 ;158 ;160 ;161 ). L'atrophie musculaire consécutive à cette myopathie alcoolique chronique fait que plus de 20 % de la musculature totale des alcooliques chroniques est perdue. (158 ;161)

Cette myopathie chronique est caractérisée par une réduction sélective des fibres de type II (de contraction rapide ou fibres anaérobies), celles de type I (contraction lente ) étant relativement peu atteintes. Cette myopathie n'est pas liée au statut nutritionnel et

corticostéroïdien des patients, ni à l'insuffisance hépatocellulaire, ni aux modifications neurologiques (la neuropathie par exemple) et il existe une faible corrélation entre cette myopathie et les doses d'alcool ingérées. Toutefois les taux plasmatiques de sélénium et d'  $\alpha$ -tocophérol (vitamine E) y sont réduits (160).

Néanmoins, selon certains cette atrophie sélective des fibres de type II ne serait pas spécifique des dommages musculaires induits par l'alcool, mais apparaîtrait plutôt chez les patients porteurs d'une malnutrition calorique et chez lesquels il existe une myopathie mise en évidence par histologie. (63).

On peut tout de même dire que la myopathie semble, de nombreuses manières, liée à un rapport réduit ou à un déficit de la synthèse protéique musculaire qui apparaît avec la consommation d'alcool. Ces observations impliqueraient dans la survenue de la myopathie, le rôle des radicaux libres (augmentation du catabolisme) ou celui des altérations de l'ARN messager promoteur de la synthèse (ce qui s'est vérifié sur le modèle animal) (96 ;145 ;160 ;161 ;191). Toutefois, des chercheurs ont rattaché ce déficit de la synthèse protéique musculaire à un déficit de la glycolyse mitochondriale induit par l'alcool expliquant la prépondérance de l'atrophie des fibres de type II b (185).

**On retiendra, en conclusion, que la perte musculaire striée est un symptôme fréquent dans l'alcoolisme chronique (161). Cette fragilité musculaire rendrait aussi plus envisageable l'apparition d'une rhabdomyolyse aiguë (185), un éventuel déficit de la glycolyse engendrant plus facilement une importante crise énergétique.**

### 2.3. Epilepsie alcoolique (127).

#### 2.3.1. Introduction (127).

Pour étudier les rapports entre épilepsie et alcool, il est nécessaire de distinguer :

- d'une part, les crises provoquées par un toxique ou une affection aiguë, ici le plus souvent les crises du sevrage (crises d'épilepsie de sevrage alcoolique, crises d'alcoolisation aiguë) et
- d'autre part, les crises spontanées qui surviennent chez l'alcoolique, sans lien avec sa consommation alcoolique immédiate et dont la répétition constitue **l'épilepsie alcoolique.**

### 2.3.2. Epidémiologie.

#### 2.3.2.1. L'alcool : facteur de risque des premières crises.

L'incidence des **premières crises** est d'environ 72 pour 100000 habitants par an. Les crises spontanées sont les plus fréquentes et l'alcool est retrouvé comme facteur de risque dans **13 % des cas**. Par ailleurs, on a montré que le risque de survenue d'une première crise paraît liée à la quantité d'alcool ingéré, en particulier si ces crises sont spontanées. Ce risque serait :

- triplé pour une consommation de 51 à 100 g d'alcool par jour,
- multiplié par 8 pour une consommation entre 101 et 200 g /j,
- multiplié par 20 pour une consommation entre 201 et 300 g /j (127).

Parmi les crises provoquées, **21 % sont des crises de sevrage et sont l'une des principales causes de première crise chez l'adulte ( 45 ;127)**. Ici, le risque relatif serait plus faible et ne deviendrait significatif que pour des consommations au-delà de 200 g par jour (127).

#### 2.3.2.2. L'alcool : facteur de risque de crise.

Parmi les sujets vus dans les services d'urgence pour une crise d'épilepsie, **41 à 49 % ont un problème d'alcool et 24 % ont fait une crise de sevrage**. Ces crises de sevrage représentent donc près de la moitié des crises liées à l'alcool (127).

Parmi les causes d'états de mal, 7 % sont dus à un sevrage alcoolique, tandis que 35 % des états de mal, parfois d'autre origine, ont été précédées par une intoxication alcoolique aiguë (127).

Les abus alcooliques chroniques amèneraient à des changements progressifs de la fonction cérébrale, abaissant notamment le seuil épiléptogène. Les études prospectives ont mis en évidence la nécessité d'une longue période d'incubation, la dose-dépendance du risque d'épilepsie alcoolique pour la survenue de ce trouble. L'hypothèse selon laquelle les abus d'alcool conduisent à long terme à un état épiléptogénique est appuyée par une récente information neurobiologique de base, montrant que l'administration chronique d'alcool chez les animaux causerait des modifications sur plusieurs molécules impliquées dans l'excitabilité neuronale (111)

L'intoxication éthylique aiguë altère, en effet, la membrane lipidique des neurones, altération qui perturbe alors en synergie ou par combinaison les éléments protéiques au sein de la membrane, comme les récepteurs GABA-A, les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et les canaux calciques électro-dépendants. **Des adaptations consécutives de ces**

systemes apparaissent après une administration prolongée d'éthanol (183). La surexpression des canaux calciques voltage-dépendant diminue dans le nombre ou l'affinité des récepteurs GABA et augmente la fixation du glutamate sur les récepteurs de type NMDA. De la même manière, la diminution de l'inhibition neuronale a été observée dans l'hippocampe après une administration chronique d'éthanol (19).

L'alcool est donc un facteur de risque de crise à lui seul, mais il précipite également la survenue de crises liées à une autre cause (120 ;127).

2.3.2.3. Risque de survenu des crises d'épilepsie chez le malade de l'alcool.

La prévalence de l'épilepsie se situe entre 0.6 et 1.1% de la population. Parmi les malades de l'alcool, la prévalence des crises, y compris les crises de sevrage, a été estimée entre **5 et 15 %**, alors que la prévalence de l'épilepsie serait **de 2 à 9 %**, donc au **moins 3 fois plus fréquente que dans la population générale (127)**.

2.3.3. Situations cliniques rencontrées et diagnostic différentiel.

2.3.3.1. Généralités.

Bien que moins fréquentes, les autres causes comitiales existent chez l'alcoolique.

On devra donc rechercher en premier lieu :

- un trouble métabolique (hypoglycémie, hyponatrémie, hypoxie),
- une pathologie secondaire à un traumatisme crânien,
- une infection cérébro-méningée,
- un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique,
- une intoxication médicamenteuse (8).

Le bilan comporte donc au minimum un ionogramme sanguin avec glycémie et selon le cas un bilan toxicologique, une ponction lombaire (particulièrement en cas de fièvre), un EEG, un scanner cérébral (8).

**Rappelons aussi que tout syndrome de sevrage** (alcool, toxicomanies, barbituriques, benzodiazépines) peut également comporter des manifestations convulsives ou des myoclonies. De plus, dans un contexte hyperpyrétique et de traitement par neuroleptiques avec contractures musculaires, on évoquera un **syndrome malin des neuroleptiques (142)**.

### 2.3.3.2. Crises de l'intoxication aiguë.

L'**ivresse convulsivante** a été décrite chez l'adulte jeune, voire l'enfant pour une consommation excessive et inhabituelle d'alcool. Elle est exceptionnelle. En effet, sur les modèles animaux d'épilepsie, l'administration aiguë d'alcool a un effet anticonvulsivant qui s'exercerait en partie par une potentialisation de l'inhibition relayée par le GABA et l'adénosine. Ainsi, cette entité est très discutée ( 8 ;127 ).

Chez l'homme, une administration «expérimentale» aiguë d'alcool a été réalisée chez des sujets ayant accompli des actes délictueux à l'occasion d'une alcoolisation aiguë. Chez 14 % d'entre eux, sont apparues des pointes temporales sur l'EEG et seulement chez 4.4 %, des manifestations cliniques évoquant des crises partielles. Mais il est possible que des crises aient existées et soient passées inaperçues (127).

### 2.3.3.3. Crises de sevrage alcoolique.

L'épilepsie de sevrage alcoolique désigne les crises d'épilepsie résultant du sevrage alcoolique après une période d'alcoolisme chronique (183).

Les crises touchent le plus souvent l'homme (4 hommes pour 1 femme) entre 30 et 69 ans alors que dans les crises non liées à l'alcool, la répartition entre les sexes est égale et l'âge moyen compris entre 18 et 29 ans (127).

Habituellement ce sont des crises généralisées tonico-cloniques, mais les crises partielles sont possibles (5 à 34 % des cas), révélant une pathologie cérébrale associée. Elles sont uniques dans 40 à 50 % des cas ou, plus souvent, multiples par salve de 2 à 4 crises en moins de 12 heures dans 95 % des cas (8 ;45 ;127 ;131). Elles réalisent des états de mal, jusqu'à 8 % des cas, qui seraient plus fréquents lorsqu'un sevrage médicamenteux est associé.

Les signes cliniques de sevrage suivent habituellement les crises (tremblements, insomnies, hallucinations). Un delirium tremens survient dans 10 à 31 % des cas (127).

Le délai entre le sevrage et les crises se situerait entre 7 et 48 heures après le dernier «verre» pour 90 % des cas (avant 3 jours dans 95 % des cas) (127 ;131). Néanmoins, certains patients ont des crises beaucoup plus précoces, tandis que d'autres, au contraire, en ont après un délai très long, jusqu'à 20 jours ; ces crises, dont le lien avec le sevrage paraît moins évident, témoigneraient d'une pathologie cérébrale associée, traumatique en particulier (127).

A noter que, pour des crises de sevrage, quel que soit le délai entre le sevrage et la crise, si un **scanner cérébral est réalisé de façon systématique**, on retrouverait environ **6 % de lésion intracrânienne** (dont 1/3 d'hématomes sous-duraux ) ; cet examen semble donc utile dans la prise en charge de ces patients (45 ;120 ;127 ;131).

On explique ces crises (par extrapolation avec les modèles animaux), par une baisse de l'inhibition relayée par le GABA et l'adénosine et l'augmentation de l'entrée du calcium dans le neurone, responsables par-là d'une hyperexcitabilité cellulaire ou d'une réduction du seuil épiléptogène qui se prolongerait bien après l'arrêt de l'alcool (pendant 40 jours chez le rat) (45 ;111). D'autres mécanismes ont été évoqués, comme des perturbations du métabolisme de la sérotonine et une hyperactivité des récepteurs cholinergiques.

#### 2.3.3.4. Epilepsie alcoolique.

Elle représenterait 20 à 25 % des épilepsies débutant à l'âge adulte.

Trois entités au moins ont été distinguées :

- **l'épilepsie alcoolique** proprement dite, pour laquelle les mécanismes invoqués sont, pour certains, l'atrophie corticale, présente dans 75 % des cas,= et les traumatismes crâniens multiples dont sont victimes ces sujets (127) ; pour d'autres, il s'agirait d'épilepsie de sevrage relatif, de mêmes mécanismes que les crises de sevrage et qui surviendrait pendant une période de réduction de la consommation alcoolique que l'on sait suffisante pour entraîner des syndromes de sevrage (131). En cas de lésions traumatiques, les crises sont souvent partielles secondairement généralisées, avec un foyer lent ou paroxystique à l'EEG, alors que pour les autres mécanismes, cet examen est normal ou montre une photosensibilité de type photomyoclonique ou photoparoxystique (131). Le scanner permet de préciser le type et l'étendue des lésions.
- **l'encéphalopathie convulsivante** subaiguë a été décrite chez 10 patients alcooliques sévères, avec des crises successives, tonico-cloniques ou partielles motrices ; il s'y associe une obnubilation ou une confusion et un déficit neurologique. L'EEG montre ici une focalisation, volontiers occipitale et des anomalies paroxystiques périodiques latéralisées. Le scanner et l'IRM, quant à eux, restent normaux.
- un syndrome évoquant une **épilepsie myoclonique progressive** a été décrit chez 2 patients. Il associe myoclonies d'action, syndrome cérébelleux avec ataxie et crises tonico-cloniques, sans autre cause qu'une alcoolisation sévère, d'ailleurs entretenue par la sensibilité des myoclonies à la prise d'alcool et leur aggravation au sevrage.

#### 2.3.4. Traitement.

En dehors des convulsions typiques du sevrage, le traitement de la crise est avant tout étiologique. De plus, bien que l'alcool soit une étiologie fréquente de comitialité, ces crises sont rares pour un individu donné. **Il faut avant tout faire prendre conscience au malade de son alcoolisme et essayer d'obtenir un sevrage définitif: alors les crises ne se répèteront pas.** Si, au contraire, l'intoxication persiste, il est illusoire de croire qu'un traitement anticonvulsivant puisse être efficace ou pris correctement, en outre existe le problème des interactions de ces médications avec l'alcool (75 ;127).

**Pour les crises de sevrage**, la survenue d'une crise isolée n'impose pas de traitement spécifique. En cas de crises rapprochées et a fortiori d'état de mal, l'administration d'une benzodiazépine permet le plus souvent de contrôler la situation. Toutes les benzodiazépines sont efficaces, mais en France, il est habituel d'utiliser le clonazépam (Rivotril ®, 1 à 2 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse lente) ou le diazépam (Valium ®, 10 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse lente). L'administration intraveineuse doit être réalisée avec du matériel de réanimation à proximité, en raison du risque de dépression respiratoire (8 ;31 ;45).

Dans le cas contraire (médecine ambulatoire) une surveillance attentive est de mise jusqu'à l'arrivée des moyens médicalisés de transport. La reprise de conscience autorise l'administration d'une benzodiazépine per os. La voie intramusculaire est déconseillée en raison de la biodisponibilité variable du produit, risque hémorragique lié au terrain (8).

**Pour l'épilepsie alcoolique**, on hésite à traiter une première crise sans facteur déclenchant, en raison du risque hépatique des antiépileptiques et de l'indocilité des patients, ce qui les exposerait à un traitement irrégulier et à des accidents de sevrage. On les traite par contre en cas de récurrence, surtout s'il existe une démonstration radiologique d'un foyer lésionnel, par exemple post-traumatique (131).

#### 2.3.5. Conclusion.

Les crises d'épilepsie surviennent chez 5 à 15 % des malades de l'alcool. Le plus souvent il s'agit de crises de sevrage, compliquant une alcoolodépendance sévère, mais ces crises peuvent aussi révéler une pathologie cérébrale sous-jacente et méritent donc d'être explorées.

### 3. CAS PARTICULIER DU SEVRAGE ALCOOLIQUE ET DU DELIRIUM TREMENS

#### 3.1. Introduction.

L'arrêt brutal de toute boisson alcoolique chez un sujet alcoolodépendant ou la diminution rapide d'une alcoolémie élevée peut inconstamment entraîner une symptomatologie physique et (ou) psychique d'intensité variable dénommée « syndrome de sevrage alcoolique » (21).

La survenue de ces symptômes signe l'existence d'une dépendance physique à l'alcool.

#### 3.2. Physiopathologie du sevrage alcoolique.

La tolérance est une notion essentielle à la compréhension de la physiopathologie du syndrome de sevrage alcoolique. Sur le plan clinique, elle s'exprime par une diminution progressive de l'effet de l'alcool alors qu'il est consommé en quantité constante, d'où la nécessité d'en augmenter les doses ingérées pour obtenir le même effet. Cette dissociation entre la dose et ses effets est le résultat d'un processus adaptatif cérébral qui met en jeu plusieurs types de modifications au cours de la poursuite d'une alcoolisation chronique. Ainsi, l'arrêt brutal de cette alcoolisation déstabilise ce nouvel équilibre dans lequel l'alcool tient un rôle prépondérant (21).

##### 3.2.1. Mécanismes d'adaptation structurelle des membranes neuronales.

Comme toutes les membranes biologiques, les membranes neuronales et synaptosomales sont altérées. L'alcool, liposoluble, s'insère dans les deux couches de phospholipides et **augmente ainsi la fluidité** ; ceci entraîne des phénomènes adaptatifs de la membrane (**notamment rigidification de la membrane par dépôt de cholestérol**), ce qui expliquerait en partie du point de vue clinique l'augmentation de la tolérance (18 ;21).

Par ailleurs, les modifications de fluidité et les perturbations d'enzymes (ATPase par exemple) sont susceptibles de modifier les transports des ions calcium, sodium et potassium, ions jouant un rôle essentiel dans les mécanismes de l'excitabilité et de la conduction nerveuse ainsi que de la conduction synaptique (18).

Au cours du sevrage, il existe donc une rigidification, c'est-à-dire une hyperviscosité de la membrane neuronale avec pour conséquence des altérations de son fonctionnement et une détérioration des protéines qui y sont insérées, notamment celles des canaux ioniques (10 ;81).

### 3.2.2. Mécanismes d'adaptation fonctionnelle des neurotransmetteurs.

Au cours du sevrage (10 ;21), il existe en gros :

- une activation des systèmes excitateurs (catécholaminergiques, acides aminés excitateurs, ...) ;
- une mise en veilleuse du système GABA (principal système modulateur ou inhibiteur).

#### 3.2.2.1. Activation des systèmes excitateurs.

Dans le sevrage alcoolique, les **activités noradrénergiques**, tant centrales que périphériques sont augmentées du fait d'une libération accrue de noradrénaline et de ses métabolites (130). Ce fait semble responsable de l'augmentation des niveaux de pression sanguine et du pouls durant le sevrage (17 ;59). Cette activation est précoce (93), le système noradrénergique pourrait être le premier à réagir au sevrage. Parmi les effets de cette activation, on note la baisse des taux plasmatiques de magnésium et l'augmentation des acides gras libres qui fixent encore un peu plus de magnésium. Cette hypomagnésémie augmenterait l'excitabilité neuromusculaire, responsable d'un risque accru de survenue de convulsions (130).

Il existe une **hypersensibilité dopaminergique D2** durant le sevrage précoce (61 ;95), bien qu'il existe alors une diminution ou une normalité des taux de dopamine circulante ( 93 ; 95), ce qui explique l'efficacité de la bromocriptine, un agoniste dopaminergique au décours du sevrage précoce, sur des symptômes comme l'anxiété, la dépression, les tremblements, l'agitation, les nausées et les sueurs (61). Toutefois il existerait aussi une **hyperactivité dopaminergique** responsable des hallucinations (57). Ceci contraste avec l'**hyposensibilité des récepteurs dopaminergique observée** en «postcure » incluant l'hypothalamus et le système fronto-subcortical (deux semaines après le sevrage) (61 ;128).

Les effets de l'éthylisme sur l'activité de l'**acétylcholine** au niveau cérébral se distinguent des précédents par la survenue d'une contre-régulation après la phase d'hyperactivité induite par le sevrage. Cette contre-régulation provoque un déficit d'acétylcholine se traduisant par la **confusion mentale, la désorientation et l'obnubilation. On retrouve ainsi la symptomatologie du syndrome anticholinergique central (130).**

Ici, le sevrage libère l'hyperactivité latente du **système excitateur glutaminergique** (45), principal système activateur.

### 3.2.2.2. Mise en veille des systèmes inhibiteurs.

L'alcool se comporte comme un agoniste des récepteurs *GABA-A* (*gamma aminobutyric acid A*), propriété qu'il partage avec les **benzodiazépines** et les barbituriques (45 ;186). Le cerveau de l'alcoolique chronique se trouve donc en état **d'inhibition excessive** du fait de cette stimulation chronique du système GABA inhibiteur (45 ;59 ;153). Au cours du sevrage, il existe donc une diminution de la neurotransmission GABAergique (95), avec plusieurs conséquences :

- désinhibition ou augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques de la substantia nigra (95 ;186) ;
- désinhibition du système glutaminergique (45) ;
- désinhibition des neurones noradrénergiques (57).

### 3.2.3. Conclusions.

Il est difficile de faire la part entre les modifications directement imputables à l'alcool et donc révélées par le sevrage et les modifications qui sont les conséquences à ces premières adaptations. Actuellement, on retient la part prépondérante du système GABAergique dans la pathogenèse du syndrome de sevrage alcoolique. Ceci implique des conséquences sur la prise en charge de ce syndrome.

Les **benzodiazépines** et les **barbituriques** semblent être le traitement de référence ; néanmoins d'autres alternatives thérapeutiques sont envisageables sur le plan intellectuel, certaines mêmes peuvent paraître en contradiction : ainsi, la prescription de **neuroleptiques** permet de réduire les hallucinations et l'agitation, mais abaisse le seuil épiléptogène. A l'opposé, les **agonistes dopaminergiques** seraient actifs sur des signes comme l'anxiété la dépression, les tremblements, l'agitation, les nausées et les sueurs.

On utilise aussi les  **$\beta$ -bloquants** et la **clonidine** pour réduire les conséquences de l'hyperactivité noradrénergique.

## 3.3. Epidémiologie.

La prévalence exacte des syndromes de sevrage alcoolique (mineurs et majeurs) est actuellement difficile à évaluer du fait de la généralisation des traitements préventifs. Seules les formes sévères et celles non repérées précocement se rencontrent encore en milieu hospitalier. Ainsi, la prévalence du delirium tremens est évaluée à 6 % et les crises convulsives généralisées à 4 % chez l'alcoolique (21 ;57).

Des symptômes mineurs au réveil (sueurs, tremblements, anxiété) sont parfois décrits par les patients ; majorés par des sevrages volontaires, ils ne seraient rencontrés que dans la moitié des cas (21).

Pour ce qui est des patients pour delirium tremens, leur moyenne d'âge se situe aux alentours de 40 ans ; il s'agit beaucoup plus fréquemment d'hommes que de femmes (sexe ratio 13 hommes pour une femme - chiffre non corrélé à ceux de l'alcoolodépendance), leur consommation déclarée est supérieure à 80 g /jour pendant plusieurs années ; on rencontre alors des convulsions dans 30 % des cas ; enfin, l'évolution est fatale dans 5 à 10 % des cas en cas de traitement adapté, de 15 à 30 % sans traitement (156 ;169 ;186). La plupart des décès surviennent chez des patients porteurs d'une défaillance viscérale préexistante (cardiomyopathie éthylique, cirrhose ...) (45).

Le sevrage peut être volontaire mais, souvent, il se produit à l'occasion d'une pathologie intercurrente : syndrome infectieux, hospitalisation, notamment pour crise convulsive, traumatisme ou chirurgie. La population à risque doit autant que possible être identifiée par l'examen clinique et la recherche des marqueurs biologiques de l'intoxication (macrocytose, ascension des  $\gamma$ GT, signes d'insuffisance hépatocellulaire) (45 ;120).

### **3.4. Présentation clinique et paraclinique.**

#### **3.4.1. Clinique.**

La symptomatologie du syndrome de sevrage alcoolique a deux caractéristiques principales :

- un continuum de gravité depuis quelques symptômes discrets jusqu'aux formes majeures (crises convulsives et (ou) delirium tremens ) (10) ;
- une rapidité évolutive spectaculaire dans ce gradient de sévérité. Il en résulte deux nécessités pour le clinicien : la recherche systématique des formes débutantes et une évaluation répétée de l'importance des symptômes (121).

Du point de vue nosologique, la classification américaine DSM-IV de 1993 reconnaît 3 types de sevrage alcoolique :

- le syndrome de sevrage alcoolique non compliqué,
- le delirium du sevrage alcoolique et
- l'état hallucinatoire alcoolique.

Le critère diagnostique principal de ces situations pathologiques est essentiellement situationnel et anamnestique : «la cessation ou la réduction d'une consommation de quantités importantes d'alcool ».

Toutefois, en pratique journalière, ces tableaux cliniques sont rarement identifiables isolément et la variabilité au cours du temps et d'un individu à l'autre est telle que toutes les situations peuvent se rencontrer (21).

Le syndrome de sevrage associe de façon variable plusieurs types de manifestations. Dans la grande majorité des cas (75 à 80 % des cas) :

- troubles subjectifs : anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, cauchemars ;
- troubles neurovégétatifs : **sueurs plus ou moins abondantes menant rapidement à une déshydratation**, tremblements fins digito-linguaux, tachycardie, hypertension artérielle ;
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements.

Dans les heures qui suivent, ce tableau peut s'aggraver ou se compliquer :

- de signes confusionnels : troubles de la concentration, de la mémoire, du jugement (distorsion de la réalité ),
- d'hallucinations multimodales surtout visuelles (zoopsies) et effrayantes,
- de delirium,
- de convulsions,
- d'hyperthermie même en dehors de tout syndrome infectieux.

Le syndrome est résolutif, spontanément ou sous traitement, en 2 à 5 jours. Les troubles végétatifs régressent en 24 à 48 heures (8 ;45 ;186).

L'apparition plus tardive ou la persistance de ces troubles au delà de ce délai doit faire évoquer d'autres dépendances associées, en particulier celles aux benzodiazépines.

Ce continuum clinique fait envisager, pour certains auteurs, les signes mineurs du sevrage (tremblements, irritabilité, cauchemars, et hypersudation nocturne) comme un premier stade ou degré du delirium tremens. Toutefois, dans l'immense majorité des cas, ces seuls signes mineurs, et c'est heureux, résume le syndrome de sevrage alcoolique (45).

**Parmi ces signes, on notera aussi l'existence d'une hypertonie oppositionnelle au départ, puis extrapyramidale qui, si elle s'accompagne d'hyperthermie et d'un traitement neuroleptique, mime parfaitement le syndrome malin des neuroleptiques**

**(10). Enfin, sur le plan du pronostic, on retiendra la responsabilité importante de la déshydratation durant le sevrage (120).**

### 3.4.2. Examens complémentaires.

#### 3.4.2.1. Biologie.

Le tableau n°18 résume les chiffres habituellement rencontrés dans les cas de delirium tremens.

Tableau n° 18 : biologie dans 31 cas de delirium tremens (156).

Biologie	n	Normale	Moyenne	Ecart type
Na (mmol /l)	31	135-145	<b>134.9</b>	6.0
K(mmol /l)	31	3.5-5	<b>3.4</b>	0.6
Glycémie(mmol /l)	31	4-6	<b>8.1</b>	4
Hématocrite	29	41-51	41	6
VGM ( $\mu$ 3)	23	80-94	<b>103.9</b>	7.55
$\gamma$ GT (UI /l)	20	< 25	<b>353</b>	408.6
CPK (UI /l)	16	30-200	<b>1050.3</b>	1608

Outre l'élévation du volume globulaire moyen (VGM) et des  $\gamma$ -glutamyl transférase ( $\gamma$ GT) courante - sinon pathognomonique - dans l'alcoolisme chronique, on note l'existence d'une **hypokaliémie et d'une hyponatrémie modérées, un diabète discret**, ainsi qu'une souffrance musculaire ou **rhabdomyolyse biologique** fréquente dont témoigne l'élévation du taux de créatine-phospho-kinase.

La ponction lombaire, quand elle est réalisée, est habituellement normale (10 ;156). On note toutefois la présence possible de quelques éléments cellulaires, en moyenne 8 cellules / mm<sup>3</sup>, la normale étant inférieure à 5 éléments / mm<sup>3</sup>

### 3.4.2.2. Imagerie.

Le scanner cérébral s'il est effectué, montre des images généralement normales ou une atrophie cortico-souscorticale. Toutefois, cet examen est utile au diagnostic différentiel et au diagnostic de complications pouvant être rencontrées chez un alcoolique en sevrage (hématome sous dural, séquelles de traumatismes ...).

### 3.5. Evaluation et formes cliniques.

Plusieurs classifications du syndrome de sevrage alcoolique ont été proposées, notamment celles qui distinguent la gravité de ce syndrome en trois à quatre stades ou degrés. Ces classifications, si elles ont le mérite d'aider le clinicien à adapter sa conduite thérapeutique, ont l'inconvénient de ne pas toujours se présenter successivement dans le temps, ou plutôt, le passage d'un stade à un autre plus sévère peut être très rapide ou alors ne pas se faire du tout. Ceci fait que l'on abandonne actuellement le terme de «pré-delirium», ce terme laissant entendre qu'une aggravation vers une forme sévère est inévitable, ce qui n'est heureusement pas le cas dans la majorité des cas (8).

Il a été rappelé plus haut qu'il en va de même des classifications américaines du DSM-IV (21).

Tableau n°19 Index de gravité de sevrage : indice de Cushmann (21 ;169).

Constantes cliniques	Cotations			
	0	1	2	3
Pouls *	< 80	81-100	101-120	> 120
Pression artérielle systolique**	<135	136-145	146-155	> 155
Fréquence respiratoire *	< 16	16-25	26-35	> 35
Tremblements	0	de la main en extension	tout le membre supérieur	généralisés
Sueurs	0	paumes	paume et front	généralisées
Agitation	0	discrète	généralisée contrôlée	incontrôlable
Troubles sensoriels	0	gêne par bruit ou lumière, prurit	hallucinations critiquées	hallucinations non critiquées

\* Critères valables en l'absence de fièvre (température < 38 ° C)

\*\* Critères valables entre 31 et 50 ans ; après 50 ans, ajouter 10 mmHg

De façon différente, des échelles d'évaluation en général basées sur des données cliniques simples à évaluer et à graduer ont été proposées pour mesurer le degré de sévérité d'un syndrome de sevrage alcoolique ; l'indice de Cushman est ici présenté sous la forme du tableau n°19 ; cet index a l'avantage d'être simple d'utilisation et peut être confié pour la surveillance clinique des patients à des médecins mêmes peu expérimentés (8 ;21 ;169).

Quelques équipes françaises utilisent même cette échelle dans sa prise en charge des patients en sevrage alcoolique, ce que nous verrons plus loin avec la figure n° 10 qui donne l'algorithme décisionnel de cette équipe (21)

### **3.6. Traitements et prise en charge.**

#### **3.6.1. Modalités du sevrage (8).**

##### **3.6.1.1. Lieux de soins.**

Le sevrage nécessite une prise en charge médicalisée, avec l'appui concerté de différents intervenants. Il peut être réalisé en ambulatoire ou dans une structure d'hospitalisation.

##### **3.6.1.1.1. Sevrage ambulatoire.**

Le sevrage ambulatoire a pour avantage de permettre la poursuite d'une vie socioprofessionnelle «normale» ; il est aussi mieux accepté par le patient.

La prise en charge ambulatoire est toutefois limitée par les contre-indications suivantes (10 à 30 % des cas) :

- contre-indications liées à l'alcoolisme :
  - alcoolodépendance sévère (dépendance physique),
  - antécédents de delirium tremens ou de crise convulsive généralisée,
  - échec d'un essai sincère d'un sevrage ambulatoire ;
- contre-indications liées aux affections somatiques sévères que peut porter le patient (cirrhose hépatique, cardiomyopathie alcoolique, ...) ;
- contre-indications psychiatriques :
  - syndrome dépressif,
  - autres pathologies psychiatriques associées,
  - dépendance associée à certains produits psycho-actifs (toxicomanie, benzodiazépines ...) ;

- contre-indications d'ordre socio-environnementales :
  - demande pressante d'hospitalisation émanant de l'entourage,
  - Entourage non coopératif,
  - Désocialisation avancée du patient.

#### 3.6.1.1.2. Sevrage institutionnel.

Un de ses avantages est la surveillance continue, notamment des personnes isolées. Il permet aussi d'isoler le malade de son environnement (alcool, entourage, situations à risque ou conflictuelles). Il garantit aussi la réalité du sevrage et est enfin nécessaire pour les contre-indications du sevrage ambulatoire (8 ;120).

L'hospitalisation étant en règle générale de moins de dix jours, il faut prévoir avant l'admission le projet de «post-cure » notamment sur le plan social.

#### 3.6.1.1.3. Traitement préventif par benzodiazépines.

Le traitement préventif par benzodiazépines réduit la fréquence des accidents (delirium tremens et crises convulsives notamment) de 10 % à moins de 2 %.

Ce traitement doit être systématique pour les sevrages ambulatoires et initié rapidement en cas d'apparition de signes cliniques pour les sevrages en hôpitaux.

#### 3.6.1.2. Prise en charge psychosociale.

Cette prise en charge concerne trois fonctions essentielles :

- l'information, le soutien et le réconfort dans une ambiance calme, ouverte et confiante permettent une meilleure prévention et un contrôle des symptômes et accidents du sevrage. En conséquence, les doses nécessaires de médicaments sont diminuées ;
- la mise en place et le renforcement d'une relation psychothérapeutique permet un suivi et une aide à long terme du patient pour le revaloriser et l'assister dans son abstinence future. Les mouvements d'entraide d'anciens buveurs sont ici très importants ;
- l'accompagnement social complète le reste de la prise en charge dans une perspective de réadaptation, ce qui est d'autant plus important si le patient vivait en situation de précarité avant le sevrage.

### 3.6.1.3. Traitements médicamenteux.

#### 3.6.1.3.1. Psychotropes.

##### 3.6.1.3.1.1. Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont aujourd'hui le traitement médicamenteux de première intention du syndrome de sevrage alcoolique. C'est pour cette classe de médicaments que l'effet thérapeutique a été le mieux démontré. Les benzodiazépines réduisent l'incidence et la sévérité du syndrome de sevrage, des crises comitiales et du delirium tremens. Les benzodiazépines à demi-vie longue comme le diazépam (Valium ®) préviennent mieux les crises comitiales. Par contre, elles présentent un risque accru d'accumulation en **cas d'insuffisance hépatocellulaire. Dans cette situation, l'oxazépam (Séresta ®) a un intérêt particulier** du fait d'un métabolisme non modifié. Les benzodiazépines à demi-vie brève présentent un potentiel d'abus plus élevé.

Dans la pratique, la voie orale doit être préférentiellement utilisée. La voie parentérale est réservée aux formes sévères, mais impose des conditions de soins attentifs (risques de défaillance cardiorespiratoire).

Trois schémas de prescription sont possibles :

- **(1)** : la prescription de doses fixes réparties sur 24 heures : diazépam (Valium ®) un comprimé à 10 mg toutes les 6 heures pendant un à trois jours puis réduction en quatre à sept jours et arrêt, ou 6 comprimés à 10 mg de diazépam le premier jour et diminution d'un comprimé par jour jusqu'à arrêt, cette stratégie est recommandée en ambulatoire (voir figure n° 10) ;
- **(2)** : la prescription personnalisée guidée par une échelle d'évaluation de la sévérité des symptômes nécessitant l'intervention régulière de l'équipe soignante. Elle permet de réduire significativement la dose nécessaire et la durée du traitement en gardant la même efficacité ;
- **(3)** : l'utilisation d'une dose de charge orale d'une benzodiazépine à demi-vie longue : 20 mg de diazépam toutes les heures ou toutes les deux heures jusqu'à sédation et arrêt dès le premier jour. L'élimination progressive de la molécule permet une couverture prolongée sans risque d'accumulation.

D'autres benzodiazépines que le diazépam peuvent être utilisées avec une efficacité analogue ; il est estimé que 10 mg de diazépam sont équivalents à :

- 30 mg d'oxazépam (Séresta ®) (39)
- 2 mg de lorazépam (Témesta ®)
- 1 mg d'alprazolam (Xanax ®)
- 15 mg de clorzébate disodique (Tranxène ®) (186).

**La prescription de benzodiazépines au-delà d'une semaine ne se justifie qu'en cas de dépendance aux benzodiazépines associée à la dépendance alcoolique.**

#### 3.6.1.3.1.2. Autres psychotropes.

Le méprobamate (Equanil ®) a été très employé en France. Son action n'a cependant pas été démontrée dans des études contrôlées. Il n'a pas d'activité anti-comitiale propre et son risque létal en cas d'intoxication volontaire est important (8 ;45).

Le tétrabamate (Atrium ®) est l'association d'un carbamate et de phénobarbital. Il a une efficacité comparable aux benzodiazépines sur l'intensité du syndrome de sevrage (186). Il paraît plus efficace sur les tremblements, son efficacité anti-comitiale est moins bien documentée que celle des benzodiazépines. Il présente surtout une toxicité hépatique parfois grave.

Les barbituriques ont une efficacité démontrée (uniquement pour ceux de longue durée d'action) mais exposent aux risques de dépression respiratoire. Ils ont un profil de tolérance inférieur à celui des benzodiazépines.

Les neuroleptiques, dont le tiapride (Tiapridal ®), ont une activité moindre par rapport aux benzodiazépines. Leur tolérance est également moins bonne et ils sont potentiellement épiléptogènes. Leur prescription n'est à envisager qu'en cas **d'accident de sevrage (57)**.

Le clométiazole (Hémineurine ®), non disponible en France, est d'efficacité démontrée mais d'utilisation moins sûre que les benzodiazépines (50).

#### 3.6.1.3.2. Traitements associés

**Les bêtabloquants (Corgard ® par exemple ) et la clonidine (Catapressan ®)** diminuent les signes d'hyperactivité adrénergique de sevrage mais n'apportent pas de protection vis-à-vis des crises comitiales. Ils ne doivent pas être utilisés seuls.

La prescription de **magnésium** (cofacteur de réabsorption du potassium) n'est à envisager qu'en cas d'hypokaliémie.

**L'hydratation.** Les apports hydriques doivent être suffisants, mais sans hyperhydratation qui peut être nocive. Les perfusions sont à éviter chez le malade conscient (8 ;45). Quand elles sont réalisées, on doit veiller à les adapter à l'hémogramme fréquemment perturbé (57).

**La thiamine (vitamine B1).** La carence en thiamine, fréquente chez l'alcoolodépendant, peut provoquer des troubles graves, neurologiques ou cardiaques. Le sevrage peut en favoriser l'apparition, en particulier en cas d'apport glucosé associé. Il est nécessaire d'administrer à titre préventif de la thiamine, en général per os, à tout patient débutant un sevrage. L'absorption étant diminuée en cas d'abus d'alcool ou de malnutrition, l'administration parentérale, de préférence par perfusion intraveineuse une fois par jour voire deux, doit être préconisée en cas de signes cliniques de carence pendant la première semaine. A distance du sevrage, l'arrêt de la vitaminothérapie doit être envisagé en fonction de l'évolution clinique. La posologie proposée est de 500 mg par jour (8 ;45 ;57).

**Pyridoxine.** La prescription de pyridoxine (vitamine B6) a un support physiopathologique (sa carence pouvant favoriser les crises convulsives) mais ne doit pas être prolongée (risque de neuropathie périphérique). En cas de prescription simultanée de B 1 et de B6, il est conseillé d'associer la vitamine PP en tant que cofacteur (8 ;45 ;57).

Il n'y a pas d'indication à la prescription de **vitamine B 12**.

La prescription d'**acide folique** est à discuter chez la femme enceinte pour diminuer les risques de malformation fœtale.

La place du traitement vitaminique dans le traitement du sevrage alcoolique justifierait la demande du remboursement des vitamines en cas de traitement ambulatoire.

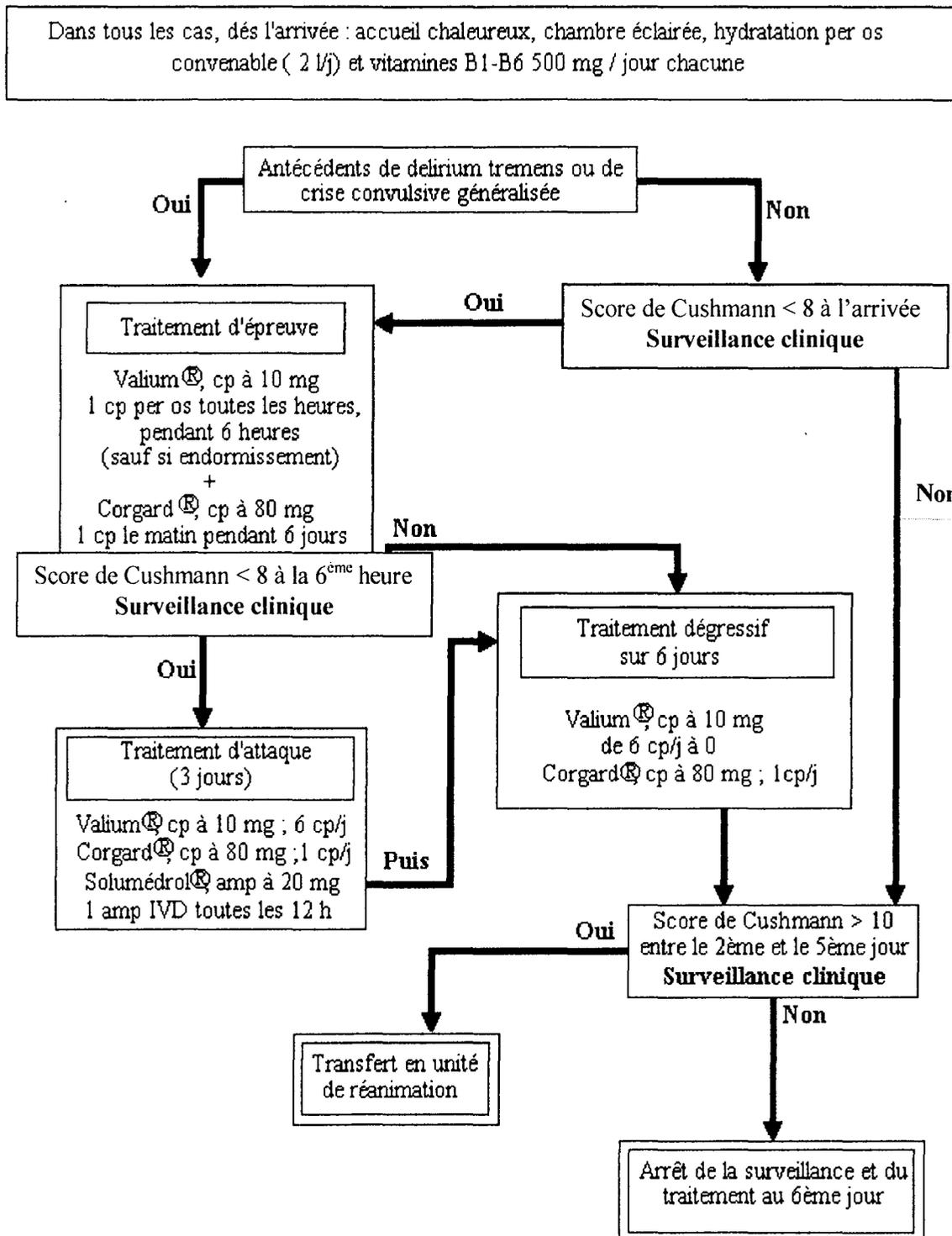
Une évaluation de la prescription d'antioxydants (vitamines C, E ... ) durant le sevrage mérite d'être conduite.

**Aucune des méthodes thérapeutiques non conventionnelles, aussi appelées alternatives, n'a montré intérêt.**

**Remarque :** bien que non validé pour l'instant, plusieurs équipes hospitalières (21 ;169) utilisent des injections de methylprednisolone (Solumédrol ®) pour réduire l'œdème cérébral (8).

En suivant, ces recommandations, on peut proposer le schéma de prise en charge de la figure n ° 10.

Figure n°10 : Algorithme décisionnel de prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique, selon le score de Cushman (121 ;169).



### 3.6.2. Prise en charge du delirium tremens.

#### 3.6.2.1. Traitement symptomatique.

#### 3.6.2.2. Benzodiazépines.

La non compliance du malade et l'impossibilité de maintien d'une sonde naso-gastrique rendent le traitement *per os* impossible. Les benzodiazépines sont donc administrées par voie veineuse.

Le diazépam et le flunitrazépam ont été validés dans cette indication. L'administration d'une dose de charge de diazépam (5 à 10 mg toutes les 5 minutes) jusqu'au sommeil, relayée par 5 mg à la demande, est plus efficace que les doses fractionnées standardisées sur plusieurs jours. L'utilisation de midazolam en intraveineuse continue (2 à 30 mg /heure) est une alternative d'ailleurs largement utilisée dans la pratique. Elle mériterait cependant d'être validée.

**Après l'obtention du niveau de sédation désiré, les doses sont progressivement ramenées au niveau minimal (patient en état de somnolence légère).**

La dose d'entretien et la durée du traitement sont dictées par l'évaluation clinique pluriquotidienne. On pourra utiliser une échelle évaluative (Indice de Cushman) dès lors qu'elle aura été validée en France.

**Le risque de dépression respiratoire impose l'hospitalisation dans une structure disposant de moyens de réanimation et de l'antidote : le flumazénil dont l'utilisation par voie intraveineuse doit être très progressive (titration) compte tenu du risque de convulsions sur ce terrain.**

#### 3.6.2.3. Neuroleptiques.

L'halopéridol, molécule anti-hallucinatoire, ne peut être employé qu'associé à un anti-convulsivant. Il est efficace associé aux benzodiazépines lorsque celles ci sont administrées sans dose de charge.

Le tiapride n'a pas été validé dans le DT (littérature) et ne peut être recommandé dans cette indication (voir plus loin).

Les phénothiazines sont abandonnées en raison d'une mauvaise tolérance due à la complexité de leurs effets.

#### 3.6.2.4. Barbituriques

Ils sont d'efficacité équivalente aux benzodiazépines, mais leur marge thérapeutique étroite les a fait délaissé en France.

Le méprobamate ne peut être recommandé pour les mêmes raisons.

Le clométhiazole n'est pas disponible en France ; ce produit est efficace dans le traitement du delirium tremens et reste très prescrit en Europe ; il présente toutefois l'inconvénient de produire des complications respiratoires et de ne pas avoir été comparé aux benzodiazépines. Par conséquent, son utilisation ne peut être recommandée.

**Au total, il est recommandé en première intention l'administration intraveineuse de benzodiazépines avec dose de charge. Dans le cas d'un syndrome hallucinatoire persistant, l'association à l'halopéridol est préconisée. Ce traitement est alors conduit en Unité de soins intensifs.**

### **3.7. Place des neuroleptiques et du tiapride dans la prise en charge du sevrage alcoolique et du delirium tremens.**

#### **3.7.1. Neuroleptiques en général.**

L'utilisation des neuroleptiques dans la prise en charge du sevrage alcoolique et du delirium tremens a été proposée pour répondre à plusieurs hypothèses physiopathologiques :

- durant la phase aiguë du sevrage, l'existence d'hallucinations serait liée à une hypersensibilité dopaminergique qui répondrait donc bien à un traitement par neuroleptique réputé bloquer les récepteurs dopaminergiques (8) ; toutefois cette hypersensibilité dopaminergique serait une conséquence de la dépression du système GABA et **les benzodiazépines seraient donc tout aussi efficaces (95) ;**
- les neuroleptiques sont aussi intéressants en cas d'agitation importante ; leur pouvoir sédatif est alors utilisé, notamment avec des administrations parentérales de molécules d'action rapide. Cette situation thérapeutique est peu différente quant à sa prise en charge, des situations d'agitation extrême autres que celles liées aux sevrages alcooliques (120) ;
- enfin, on a émis l'hypothèse selon laquelle il existerait chez l'alcoolique une prédisposition à l'appétence pour l'alcool et ce du fait d'une déficience du système dopaminergique au niveau du striatum limbique ou encore à cause d'une anomalie de la régulation des ganglions basaux par les projections dopaminergiques de l'aire tegmentale antérieure. Cette déficience surviendrait chez des individus génétiquement prédisposés ou simplement consommateurs chroniques d'alcool. Quoi qu'il en soit, ces anomalies entraîneraient une exacerbation de l'appétence pour l'éthanol, ainsi qu'un manque de maîtrise de la consommation. Ici les antagonistes dopaminergiques D2,

notamment l'halopéridol et le tiapride seraient efficaces et éviteraient même les «rechutes» (25 ;48 ;133). Toutefois, on ne connaît pas pour le moment le moyen de déterminer des sous-groupes de buveurs pour lesquels l'administration d'antagonistes D2 rendrait le rapport risque bénéfice particulièrement favorable (133)

### 3.7.2. Tiapride.

Parmi les neuroleptiques, on a voulu faire une place de choix au tiapride. Ce neuroleptique se distingue effectivement des neuroleptiques classiques, il n'aurait que peu ou pas d'effet sédatif et n'induirait que rarement des signes extrapyramidaux. De plus, son activité anxiolytique serait comparable à celle des benzodiazépines, bien que le mécanisme de cette action ne soit qu'imparfaitement compris (25 ;155 ;179).

Plusieurs études comparatives ou non ont été réalisées pour mettre en évidence l'efficacité du tiapride durant la phase aiguë du sevrage alcoolique. Les études non comparatives dans le sevrage alcoolique n'apportent que peu d'informations. En effet, les signes et les symptômes de la phase aiguë du sevrage disparaissent d'eux-mêmes, il est donc difficile d'apprécier la part d'une médication dans la diminution de ces symptômes durant ce type d'études. En outre, l'apparition et la durée de ces signes et ces symptômes durant le syndrome de sevrage sont mal définies (155).

L'efficacité du tiapride a aussi été comparée à celles d'autres molécules dans plusieurs études randomisées en double aveugle chez des patients hospitalisés ayant une alcoolodépendance et ce, principalement durant la phase aiguë du sevrage (155).

Comme pour les études non comparatives, les études comparatives réalisées sont pour la plupart de méthodologie douteuse. En effet, l'évaluation de ces patients durant l'étude varie considérablement ; dans une seule uniquement, on a utilisé des outils spécifiques pour évaluer le degré d'alcoolodépendance et la sévérité du syndrome de sevrage (Murphy 1983(155)). Les concentrations d'alcool expirées et le délai depuis la dernière prise d'alcool, critères utilisés comme caractéristiques de base, étaient seulement présents dans deux études (Lepola 1984 et Murphy 1983 (155)). **En l'absence de ces variables, la validité de la comparaison pour l'évolution dans les deux groupes traités paraît discutable.** De plus, deux études conduites dans le milieu des années 1980 n'ont jamais été publiées. Les résultats de toutes ces études sont résumés dans le tableau n° 20 (155).

On retiendra donc que **le tiapride a démontré son efficacité dans des études cliniques durant la phase aiguë du sevrage alcoolique** ; toutefois, les nombreuses faiblesses méthodologiques limitent l'interprétation de ces résultats ; de plus, la posologie optimale de

tiapride n'a pas clairement été établie pour la prise en charge du delirium tremens et reste donc à préciser dans des études ultérieures (155).

Tableau n° 20 : Résumé des études comparatives sur le tiapride durant la phase aiguë du sevrage (155).

Référence de l'étude	Nombre de patients (moyenne d'âge)	Posologies utilisées	Résultats	Commentaires	Efficacité globale
Agricola et al. (1982)	27 (46)	Tiapride 200 mg 3x/jour per os pendant 7 jour.	Aucun patient n'a présenté de delirium tremens ou de convulsions. Réduction comparable des indices sur tous les symptômes et des échelles globales. Tiapride > carbamazépine sur les vertiges Carbamazépine > tiapride sur les hallucinations et les craintes. La carbamazépine donne des résultats plus rapides sur l'ensemble des signes jusqu'au 2 <sup>ème</sup> jour	Tous les patients étaient en prédelirium tremens. L'évaluation des patients était subjective (sur l'observation des signes et symptômes cliniques)	Le tiapride est comparable à la carbamazépine
	28 (43)	Carbamazépine 200 mg 3x/jour per os pendant 7 jours			
Lepola et al. (1984)	24 (36)	Tiapride 200 à 400 mg /jour per os moins de 5 jours	Aucun patient n'a présenté de delirium tremens ou de convulsions. Les deux thérapeutiques semblent aussi efficaces sur les symptômes du sevrage notamment sur l'anxiété, l'angoisse, les hallucinations, l'insomnie, les tremblements, la sudation, les vertiges et les douleurs abdominales. D'après les patients, le traitement semblait efficace dans 70 % des cas pour le chlordiazépoxyde et dans 42 % des cas pour le tiapride.	Dosages sanguins à partir du 3 <sup>ème</sup> jour. L'évaluation des patients était subjective (sur l'observation des signes et symptômes cliniques)	Le chlordiazépoxyde est supérieur ou égal au tiapride.
	26 (36)	Chlordiazépoxyde 50 à 100 mg /jour per os moins de 5 jours			
Murphy et al. (1983)	24 (42)	Tiapride 250 à 700 mg / jour (maxi 800) per os 5 jours	Aucun patient n'a présenté de delirium tremens. Des convulsions ont été notées pour 1 patient recevant du tiapride, 1 recevant du chlorméthiazole, 3 sous placebo. Tiapride comparable au chlorméthiazole sur l'agitation et la labilité tensionnelle. Tiapride > chlorméthiazole sur les troubles de la conscience, les troubles gastro-intestinaux, l'appétit, le désir d'alcool, la dépression et l'anxiété. Tiapride < chlorméthiazole sur la sudation, les tremblements, le sommeil et les hallucinations. La randomisation pour le groupe placebo a été abandonnée à cause de la survenue de convulsions et d'hallucinations.	L'évaluation s'est faite selon l'échelle de gravité modifiée par Gross et al (1974), l'échelle d'auto-appréciation de la dépression de Wakefield et de l'échelle d'évaluation de l'alcoolodépendance de Hodgson et al (1979). Supplémentation vitaminique pour tous. Phénitoïne pour 9, benzodiazépine et phénitoïne pour 1, benzodiazépine pour 1, métoclopramide pour 1.	Tiapride > chlorméthiazole sur les troubles psychologiques et gastro-intestinaux. Chlorméthiazole > tiapride sur les hallucinations.
	25 (42)	Chlorméthiazole 0.96 à 2.6 g /j per os 5 jour			
	9 (47)	placebo			
Renaudin & Lemant (1981)	30 en traitement curatif*	Tiapride ≤ 600 mg/jour en préventif ou ≤ 900 mg/ jour en curatif per os pendant 21 jours	Le tiapride semble équivalent au tétrabamate en général et sur les tremblements, l'anxiété, la sudation, avec une tendance en faveur du tétrabamate. Des crises d'épilepsie liées au sevrage ont été notées 6 fois avec le tiapride et aucune avec le tétrabamate	Les patients ont été évalués au 10 <sup>ème</sup> jour. Supplémentation vitaminique si besoin Réhydratation pour tous	Le tiapride semble équivalent au tétrabamate.
	40 en traitement préventif*	Tétrabamate ≤ 2.7 g /jour en curatif, ≤ 1.8 g /jour en préventif per os pendant 21 jours			

Tableau n° 20 suite

Etude non publiée n° 1347F694	34	Tiapride 300 à 800 mg / jour per os pendant 21 jours	Le tiapride et le diazépam conduisent tous deux à une rapide diminution des symptômes du sevrage.  Tiapride > diazépam sur la douleur, les tremblements, les difficultés à la marche, l'agitation et la vigilance.  Diazépam > tiapride sur l'anxiété et les troubles du sommeil.  Le tiapride et le diazépam sont équivalents sur le score HAMAS	L'évaluation des patients était subjective (basée sur l'observation des signes et symptômes cliniques) et selon l'échelle HAMAS (Hamilton Anxiété scale).  Du diazépam (25 mg/jour maxi) a été prescrit en plus chez 30 patients du groupe placebo (59 %), 13 sous tiapride (38%) et 6 sous diazépam (17%)	Tiapride et diazépam sont équivalents et > au placebo.
	35	Diazépam 9 à 24 mg / jour per os pendant 21 jours			
	51	Placebo			
Etude non publiée n° 1347F790	23	Tiapride 400 à 1300 mg /jour per os pendant 12 jours	Les deux agents sont d'efficacité comparable sur l'ensemble des symptômes du sevrage, toutefois le méprobamate > tiapride sur les troubles du sommeil et le tiapride est > méprobamate sur la vigilance.  L'anxiété est réapparue à l'arrêt du méprobamate (accoutumance ?) et pas après l'arrêt du tiapride	L'évaluation des patients était subjective (basée sur l'observation des signes et symptômes cliniques), selon l'échelle HAMAS (Hamilton Anxiété scale) et selon des tests psychologiques.	Tiapride ∃ méprobamate
	24	Méprobamate 1.6 à 5.2 g /jour per os pendant 12 jours			

\* selon la gravité du syndrome de sevrage

A la différence des benzodiazépines, le tiapride n'affecterait pas la vigilance et présenterait un faible potentiel d'interactions avec l'alcool, même en cas d'abus ; **toutefois, il reste contre-indiqué de façon relative durant l'ivresse** (VIDAL ® 2000). Le tiapride améliorerait la prise en charge du sevrage alcoolique (42 ;155), mais son utilisation chez des patients à haut risque durant la phase aiguë du sevrage doit se faire en accompagnement d'autres thérapeutiques visant à prévenir les hallucinations et les crises convulsives. Puisqu'il est difficile d'identifier les patients à risque et qu'il existe de plus un risque faible de présenter un syndrome malin des neuroleptiques (notamment en cas d'administration parentérale), l'utilisation du tiapride au cours de la phase aiguë du sevrage devrait être limitée, ce qui est vrai des neuroleptiques en général (45 ;155).

### 3.7.3 Recommandations.

**Les recommandations françaises actuelles (8), mais aussi américaines (129) reconnaissent que les neuroleptiques, ou du moins certains, réduisent aussi la sévérité du sevrage, mais ils sont moins efficaces que les benzodiazépines dans la prévention du delirium tremens et des crises convulsives du sevrage.** Ainsi donc, si les neuroleptiques peuvent être utilisés dans le syndrome de sevrage alcoolique, ils doivent être associés aux benzodiazépines, mais jamais administrés en monothérapie (129). De plus, il est à rappeler que **malgré l'utilisation courante du tiapride dans la prise en charge du delirium tremens, cette molécule n'a jamais fait l'objet d'une validation dans cette indication,** l'halopéridol resterait donc en théorie le neuroleptique de choix en cas d'agitation (8).

## 4. CONCLUSIONS

**On retiendra de ce chapitre, la fragilité du patient alcoolique chronique. Des nombreuses complications de l'alcoolisme, nous avons surtout retenues celles pouvant conduire à une rhabdomyolyse et / ou à une hyperthermie, soit les situations pour lesquelles le diagnostic différentiel est difficile à établir avec le syndrome malin des neuroleptiques dont parle le chapitre suivant.**

Parmi elles, citons : l'ivresse aiguë, l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, la rhabdomyolyse alcoolique aiguë, la myopathie alcoolique chronique, les crises épileptiques chez l'alcoolique et le syndrome de sevrage dont la forme grave du delirium tremens.

Notons aussi que nombre de ces situations conduisent à une déshydratation, une dénutrition et une agitation importante, sans oublier certaines atteintes cérébrales plus ou moins organiques, facteurs de risque probable dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques.

**Enfin, les recommandations actuelles montrent bien la place limitée des neuroleptiques, dont le tiapride, dans la prise en charge thérapeutique du syndrome de sevrage et ce en contraste avec l'usage fréquent de ces molécules, notamment en cas de delirium tremens (du moins jusqu'à récemment).**



## **Chapitre IV**

# **SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES**



## 1. INTRODUCTION.

### 1.1. Généralités.

Le syndrome malin des neuroleptiques est un effet indésirable rare mais potentiellement mortel lié à l'utilisation des antipsychotiques et des médicaments altérant la neurotransmission dopaminergique (154). Bien que le syndrome malin des neuroleptiques soit décrit depuis longtemps, il reste relativement mystérieux (38).

Ce syndrome est relativement rare ; il est donc très difficile de le définir objectivement selon des critères vérifiables. En conséquence, de nombreux cas invérifiables ont été publiés, avec quelques fois des conclusions trompeuses. La littérature à propos du syndrome malin des neuroleptiques est compliquée, et ce, du fait du double emploi de certaines données, de l'absence de conditions de contrôle et de biais de sélection des cas choisis pour la publication (voir à ce propos la discussion dans « approche thérapeutique ») (38).

Ce chapitre a pour objectif de mieux comprendre le syndrome malin des neuroleptiques, d'apprendre aussi de quelles manières il est possible de l'individualiser et donc de le différencier d'autres tableaux cliniques semblables.

### 1.2. Historique.

Dès l'introduction des neuroleptiques en 1952, apparurent très rapidement les premières descriptions d'hyperthermies inexplicables et graves.

Ayd en 1956, Preston en 1959, Delay en 1960 l'évoquèrent tour à tour (190). Ce syndrome fut alors décrit pour la première fois par Delay en 1960 durant les études préliminaires sur l'halopéridol (38). Par la suite Delay et d'autres médecins français et japonais ont confirmé l'existence du syndrome malin des neuroleptiques ; ils reconnurent qu'il apparaissait au début du traitement par des agents neuroleptiques et que des facteurs individuels étaient significatifs dans son développement.

Ainsi on lit ce qui suit sous la plume de Delay en 1965 : « *Il importe de rappeler que la plus sérieuse et la moins connue des complications des chimiothérapies neuroleptiques est le **syndrome malin de pâleur et d'hyperthermie** qui s'observe, quoique très rarement, avec les neuroleptiques majeurs (...) surtout chez certains prédisposés.*

*Les symptômes sont de trois ordres.*

*Les signes généraux dominant avec **la pâleur et la fièvre croissante** : en 24 à 48 heures la température passe de 38° à 40 ° et la mort surviendra en hyperthermie si l'on n'est pas intervenu à temps.*

*Du point de vue neurologique, il existe fréquemment un **syndrome psychomoteur** assez intense, soit d'akinésie, soit d'hypertonie avec attitudes diverses.*

*De telles complications surviennent de manière sélective sur des terrains tarés du point de vue nerveux : arriérations neuropsychiques, maladies familiales, syndromes psychiques avec contexte d'organicité. Enfin, on a signalé des lésions pulmonaires à type de congestion ou d'infarctissement localisé ou généralisé, qui peuvent s'accompagner de dyspnée, voire de signes asphyxiques. De telles complications avaient d'ailleurs été notées dans les suites de l'encéphalite léthargique.*

*La conduite à tenir en présence de tels accidents est simple et généralement efficace. Dès lors que la fièvre s'allume (sic) et se maintient à deux prises successives de la température sans cause infectieuse évidente, surtout s'il s'agit d'un malade porteur de stigmates neurologiques et traité par un neuroleptique puissant, la règle d'action est la suivante :*

- 1° interruption immédiate de la médication en cause ;*
- 2° hydratation et réhydratation avec surveillance de l'équilibre électrolytique ;*
- 3° possibilité d'adjonction d'une médication contre la fièvre (nous utilisons la chlorpromazine, ou même antiparkinsonienne.*

*Cependant, ces accidents connus depuis 1960 au moins, sont si rares que périodiquement on les oublie. » (49)*

La première publication en **langue anglaise** sur un syndrome malin des neuroleptiques eut lieu en 1968 (50) ; elle reprenait en fait la description déjà faite par Delay en 1965 (49). C'est aussi dans ces publications que Delay et Deniker ont reconnu l'hyperthermie comme principal symptôme de ce qu'ils appelèrent le **syndrome malin des neuroleptiques**.

Dès le départ, le qualificatif de « malin » rendait compte d'une gravité certaine, conduisant le prescripteur à réduire ou à interrompre toute prescription de neuroleptique devant une hyperthermie importante (190).

L'intérêt pour le syndrome malin des neuroleptiques s'est renforcé récemment, devenant important depuis seulement 1980. Plusieurs très bons articles de synthèse ont été publiés depuis peu, ce qui nous fournit des positions diverses à propos du syndrome malin des neuroleptiques (38 ;58 ;94 ;154).

### 1.3. Définitions.

De nombreuses définitions ont été proposées selon les connaissances de ce syndrome, connaissances qui ont évolué dans le temps pour ce qui est de la précision clinique du syndrome et de sa prétendue pathogénèse.

Pour Delay en 1965, il s'agit de la plus sérieuse et moins connue des complications des chimiothérapies neuroleptiques (...) : le **syndrome malin de pâleur et d'hyperthermie** (...) Ses symptômes sont de trois ordres : la **pâleur**, l'**hyperthermie**, et un **syndrome psychomoteur** assez intense (akinésie, hypertonie avec attitudes diverses) (49).

C'est Védrinne qui donne le nom de « syndrome malin des neuroleptiques » à cette affection en 1967.

Aujourd'hui, on définit le syndrome malin des neuroleptiques comme un trouble rare, potentiellement mortel, compliquant la prise de neuroleptiques et caractérisé par :

- une hyperthermie sévère,
- une rigidité des muscles squelettiques en « tuyau de plomb » (extrapyramidale) responsable d'akinésie, de dyspnée et de troubles de la déglutition ainsi que d'une rhabdomyolyse,
- un déséquilibre neurovégétatif (ou dysautonomie végétative) avec sueurs profuses, tachycardie, hypersialorrhée,
- une fluctuation des niveaux de conscience et une mortalité élevée ;

auxquels s'ajoutent :

- une leucocytose et
- une élévation du taux de créatine-phospho-kinase (2 ;58 ;69 ;150).

## 2. ETIOLOGIES, INCIDENCE, PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE.

### 2.1. Etiologies.

Le syndrome malin des neuroleptiques est associé à la prise de **toutes les médicaments ayant une action antagoniste dopaminergique (38).**

### 2.1.1. Neuroleptiques en cause.

La clozapine est un antipsychotique ayant une affinité restreinte pour les récepteurs dopaminergiques D2 ; par conséquent, elle est moins fréquemment responsable de syndrome malin des neuroleptiques. Cependant au moins 14 cas de syndrome malin des neuroleptiques lui ont été attribués (154). De même, trois cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été associés à la rispéridone, un autre antipsychotique « atypique » (14 ;154). Le métoclopramide, la prochlorpérazine, la prométhazine et le dropéridol sont tous des **antagonistes dopaminergiques** fréquemment utilisés comme antiémétiques ou pour d'autres raisons. Il y a eu des cas de syndrome malin des neuroleptiques pour chacun de ces quatre médicaments (15 ;38). Il est donc recommandé d'être prudents dans l'utilisation de ces antiémétiques antagonistes de la dopamine, notamment dans la prescription au long court, pour laquelle l'indication devrait toujours être des plus claires (154) .

Les formes **neuroleptiques retard** sont elles aussi concernées (20 ;51 ;180), mais le syndrome malin des neuroleptiques semble alors pouvoir évoluer sur de plus longues périodes ; le traitement pharmacologique doit dans ces cas être adapté et administré pendant une période plus longue (51).

### 2.1.2. Agonistes dopaminergiques.

**L'arrêt brusque de médicaments dopaminergiques** (agonistes dopaminergiques) est lui aussi incriminé dans des cas de syndrome similaire au syndrome malin des neuroleptiques pour des patients atteints de maladie de Parkinson ou de maladie de Huntington (51). Cette étiologie du syndrome malin des neuroleptiques est de connaissance relativement récente : on la décrit surtout depuis 1980 (121). Les médicaments impliqués sont notamment la lévodopa, la bromocriptine et l'amantadine (6 ;32 ;109 ;163 ;165) et ce, même pour des doses faibles chez des patients atteints de maladie de Parkinson débutante (166). Il paraît donc logique que ces mêmes médicaments aient été testés dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques (38 ;58 ;94 ;149 ;154).

### 2.1.3. Autres agents mis en cause.

Par ailleurs, on a observé des **cas similaires** au syndrome malin des neuroleptiques pour des sevrages en médicaments anticholinergiques (121 ;177). Ce fut notamment le cas quand ces médicaments ont été utilisés pour atténuer les effets extrapyramidaux de la prise de neuroleptique, même quand les neuroleptiques étaient arrêtés en concomitance. Toutefois, on

ne peut être certain qu'il s'agissait de réel syndrome malin des neuroleptiques, la confusion étant possible avec un syndrome anti-cholinergique très proche du point de vue clinique.

Enfin, de nombreuses substances très différentes des neuroleptiques ont été incriminées. Pour beaucoup d'entre elles, la prise simultanée de neuroleptique rend l'étiologie peu probable ou incertaine. Certains cas de syndrome malin des neuroleptiques ont pourtant été décrits avec ces substances seules.

Ainsi on a évoqué :

- le lithium (62 ;88),
- d'autres antidépresseurs comme l'amitriptyline (62), la désipramine (11), le sulfate de tranylcypromine (149),
- la carbamazépine (88 ;144),
- les surdosages en benzodiazépines (58),
- les amphétamines (58), le LSD (16), la cocaïne (193 ;196),
- **les abus d'alcool (16)...**

Reste à s'assurer qu'ils ne s'agissait pas de formes atypiques d'autres syndromes voisins du syndrome malin des neuroleptiques, mais causés par d'autres types d'agents, ce dont nous discuterons plus amplement dans la partie « diagnostic différentiel ».

## 2.2. Incidence et prévalence.

L'**incidence** correspond de manière stricte au **nombre de cas** de maladies qui ont **commencé** ou de personnes qui sont tombées malades **pendant une période donnée dans une population** (**Nombre de nouveaux cas** dans une population pendant une période de temps donnée) (69).

La **prévalence** est le **nombre de cas** de maladies ou de malades, ou tout autre événement tel un accident, **dans une population donnée**, sans distinction entre les cas nouveaux et anciens ; elle peut être exprimée en chiffre absolu ou, plus souvent, en proportion par rapport au nombre d'individus. La prévalence est **toujours précisée dans le temps** (69).

Force est de constater que les chiffres et fréquences rencontrés dans les différentes publications sur le syndrome malin des neuroleptiques ne sont que rarement le reflet de telles définitions. La prévalence semble néanmoins être le critère statistique le plus proche des définitions données, bien que l'intervalle d'étude ne soit pas toujours précisé.

Le syndrome malin des neuroleptiques est très rare (154). Selon les études prospectives, les estimations de sa fréquence varient de **0.7 % à 2.2%** des personnes recevant des

neuroleptiques (108 ;154). Les analyses des cas de syndrome malin des neuroleptiques selon les études suggèrent une fréquence approximative de 0.2 % (38 ;134 ;138).

Un certain nombre de facteurs explique cet éventail de chiffres. Les **critères de diagnostic du syndrome malin des neuroleptiques varient selon les hôpitaux** (34 ;82 ;154 ;194). Ce que quelques uns considèrent comme des cas de syndrome malin des neuroleptiques dans certains centres est considéré ailleurs comme des syndromes parkinsoniens sévères. **La durée des études et le temps d'exposition aux antipsychotiques varient grandement selon les observations.** Pour être plus précis, les études portant sur de longue période et/ou sur des patients recevant des antipsychotiques retard sont plus susceptibles de mettre en évidence des cas de syndrome malin des neuroleptiques, que celles effectuées sur une petite période et/ ou pour des patients recevant des antipsychotiques sur un court intervalle (143 ;154). De même, les posologies de neuroleptiques utilisées selon les voies d'administration peuvent aussi modifier l'incidence du syndrome malin des neuroleptiques. Au cours des recherches, les sujets recevant des doses importantes de neuroleptiques sont ainsi plus fréquemment touchés par le syndrome malin des neuroleptiques. Dans une étude, la fréquence du syndrome malin des neuroleptiques diminua significativement, passant de 1.1% pour une période de suivi de 31 mois à 0.15% pour la période suivante de 47 mois. Les auteurs ont attribué cette chute à une meilleure expérience face au syndrome malin des neuroleptiques avec une meilleure connaissance de son traitement précoce et une réduction des facteurs de risque .

Le **taux de mortalité** lié au syndrome malin des neuroleptiques est difficile à préciser. Les estimations s'échelonnent de 76 % pour la plus haute, à 10-20 % dans la plupart des publications (2 ;34 ;35 ;102 ;174). La majorité de ces résultats sont le fait d'études rétrospectives sur des cas publiés et cette approche est source de résultats biaisés (voir à ce propos la discussion présentée dans « approches thérapeutiques ») .

Dans un article de synthèse (174), 202 cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rassemblés entre 1959 et 1987, selon les critères diagnostiques couramment admis. La mortalité de ces patients était de **18.8 %**. Quand on réalise des sous groupes selon la date de publication, la mortalité est de **27.7 % avant 1980, puis de 22.6 % entre 1980 et 1983, et 11.6 % entre 1984 et 1988**, ces différences étant statistiquement significatives. Dans cette étude, les facteurs prédictifs de la mortalité était la myoglobulinurie et la rhabdomyolyse, la mortalité étant alors respectivement de 47 % et 56 %.

Par contre, aucun cas de décès n'a été relevé parmi les données de 54 cas de syndrome malin des neuroleptiques rassemblées dans 5 études prospectives. Ce résultat suggère que

dans les enquêtes prospectives des cas de syndrome malin des neuroleptiques, **il existe une surévaluation de la véritable mortalité, probablement parce que les cas de syndrome malin des neuroleptiques mortels sont plus facilement l'objet d'une publication que des cas moins graves** (154).

### 2.3. Facteurs de risque.

L'appréciation de l'importance clinique des différents facteurs de risque proposés est difficile de par la nature confuse et contradictoire de la littérature à propos du syndrome malin des neuroleptiques. Dans beaucoup de cas, il est impossible d'affirmer si le facteur de risque est vraiment lié au syndrome malin des neuroleptiques ou s'il s'agit simplement d'une donnée liée à d'autres aspects du cas étudié.

#### 2.3.1. Nombre de neuroleptiques utilisés.

De nombreuses données suggèrent que le risque de syndrome malin des neuroleptiques soit minimisé, si l'on utilise des stratégies thérapeutiques ne concernant qu'un seul agent.

#### 2.3.2. Posologie des antipsychotiques et agitation psychomotrice.

La posologie des neuroleptiques utilisée et le degré d'agitation psychomotrice sont intimement associés comme facteurs de risque du syndrome malin des neuroleptiques. Par rapport au groupe contrôle, les patients présentant un syndrome malin des neuroleptiques reçoivent plus fréquemment des posologies plus fortes, un neuroleptique d'action plus rapide et un plus grand nombre d'injections d'antipsychotique par voie intramusculaire (154 ;170).

L'utilisation des formes injectables revient à utiliser des posologies par voie orale plus importantes, puisque les neuroleptiques injectables ont une meilleure biodisponibilité que leur équivalent par voie orale. L'asthénie, la déshydratation et l'agitation psychomotrice semblent aussi liées au syndrome malin des neuroleptiques (38 ;154). Dans une étude sur cas, 18 des 24 patients étaient agités avant de développer le syndrome malin des neuroleptiques. Dans une étude cas / témoins, l'agitation psychomotrice était aussi plus commune aux patients qui ont présenté un syndrome malin des neuroleptiques qu'aux patients du groupe témoin. Puisque les patients agités sont plus susceptibles de recevoir des posologies plus importantes de neuroleptiques, il est impossible de distinguer le risque imputable à l'agitation de celui lié aux fortes posologies. Il semble donc que chacun de ces facteurs seul ou associé prédispose au syndrome malin des neuroleptiques. En dépit de ces résultats, force est de constater que le

syndrome malin des neuroleptiques survient aussi à faibles doses chez des patients non agités (38).

### 2.3.3. Pouvoir antipsychotique.

Le syndrome malin des neuroleptiques est associé à tous les agents antagonistes dopaminergiques (38). Dans deux études cas témoins, le pouvoir antipsychotique n'a pas été reconnu comme un facteur de risque du syndrome malin des neuroleptiques (154). Néanmoins plusieurs publications suggèrent que les antipsychotiques très incisifs, comme l'halopéridol par exemple, soient des produits plus risqués (2 ;38 ; 44; 78 ;154).

Dans un de ces articles, l'halopéridol apparaissait dans 57 % des cas, alors que la chlorpromazine apparaissait dans 24 % des cas (2). **Ces résultats sont partiellement expliqués par le fait que l'halopéridol est l'un des antipsychotiques les plus prescrits.** De plus, un rapide passage à des posologies plus fortes est plus fréquent avec les antipsychotiques très incisifs, car ceux-ci entraînent moins d'effets indésirables sur le plan cardio-vasculaire que les antipsychotiques moins incisifs.

On note ainsi des variations dans la fréquence des médications impliquées selon l'année de publication et la zone géographique couverte. Des auteurs ont cherché à estimer dans leur série la fréquence de distribution des neuroleptiques et d'autres produits impliqués dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques (2 ;167). Le tableau n° 21 montre un aperçu de ces fréquences observées dans des séries anglo-saxonnes sur des cas publiés entre 1972 et 1987).

Tableau n° 21 : Médicaments impliqués dans ces cas de syndrome malin des neuroleptiques avant 1987 dans des publications anglaises (2 ;167).

Médicaments en cause	Cas concernés (182)	
	Nombre*	Fréquence
Halopéridol (seul ou non) : HALDOL®	106	58 %
Chlorpromazine : LARGACTIL®	31	17 %
Fluphénazine : MODITEN ® ou MODECAT®	27	15 %
Sevrage en agoniste dopaminergique	7	4 %
Autres	65	36 %
Plus d'un neuroleptique	54	30 %

\* 36 % des patients recevant plus d'un neuroleptique, le total est donc supérieur à 182

Si on compare ces chiffres à des résultats français recueillis entre 1986 et 1993 (tableau n° 22), on constate une différence qui souligne des habitudes thérapeutiques différentes tant par prescription de neuroleptiques plus récents ou différents depuis 1987 (le dropéridol et le tiapride par exemple), que d'indications différentes.

Tableau n° 22 : Neuroleptiques impliqués dans des cas de syndrome malin des neuroleptiques de 1986 à 1993 dans une publication française (24).

Neuroleptiques	Cas concernés ( 32)	
	Nombre	Fréquence
Halopéridol : HALDOL ®	5	16 %
Chlorpromazine : LARGACTIL ®	3	9 %
Fluphénazine : MODITEN ®	3	9 %
Cyamémazine : TERCIAN ®	4	12 %
Dropéridol : DROLEPTAN ®	6	19 %
Lévomépromazine : NOZINAN ®	9	28%
Tiapride : TIAPRIDAL ®	9	28%
Plus d'un neuroleptique	7	21 %

#### 2.3.4. Neuroleptiques retard.

Une étude cas / témoins a mis en évidence un lien entre la survenue de syndrome malin des neuroleptiques et l'utilisation du décanoate de fluphénazine dépôt. Toutefois, chaque patient de cette étude qui recevait le décanoate de fluphénazine recevait aussi d'autres antipsychotiques par voie orale. De plus, dans une autre étude cas / témoins (154) et dans un article de synthèse de publications à propos des formes retard, aucune relation n'a été confirmée.

### 2.3.5. Médications concomitantes.

Bien que dans plus de 50 % des cas, les observations de syndrome malin des neuroleptiques publiés comprenaient la prise concomitante d'un autre psychotrope, il n'est pas certain que ces médicaments constituent des produits à risque dans le syndrome malin des neuroleptiques (38 ;154). L'association des antipsychotiques avec le lithium est souvent présente avant un syndrome malin des neuroleptiques (38 ;78 ;154 ;194). Deux études cas / témoins n'ont pourtant pas permis de confirmer ce lien de causalité. L'une d'elles suggère que l'utilisation du lithium soit simplement la conséquence indirecte de formes où l'état maniaque et l'agitation psychomotrice étaient plus forts (voir plus haut ).

### 2.3.6. Prédisposition génétique.

Il existe deux cas publiés pour lesquels une prédisposition génétique à présenter un syndrome malin des neuroleptiques était possible (154). Pour le premier, le syndrome malin des neuroleptiques est apparu chez des jumeaux. La seconde publication rapporte les cas de syndrome malin des neuroleptiques chez une mère et ses deux filles. A cause de ces données, les antipsychotiques devraient être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents familiaux de syndrome malin des neuroleptiques.

### 2.3.7. Ambiance thermique externe.

Les températures externes élevées ont été proposées comme facteurs de risque du syndrome malin des neuroleptiques (38 ;58). Un hôpital rapportant même une série de trois cas survenus durant une vague de chaleur (154). Ces trois cas comptaient pour 4 % dans l'ensemble des admissions de cet hôpital pendant cette période, ce qui en fait une remarquable coïncidence ! Malgré cela, il existe peu de liens entre les cas de syndrome malin des neuroleptiques et les périodes de canicule, le syndrome malin des neuroleptiques a d'ailleurs été décrit dans toutes les ambiances thermiques et climats (38).

### 2.3.8. Hyperthermie maligne per-anesthésique.

Malgré la remarquable similitude des tableaux cliniques du syndrome malin des neuroleptiques et de l'hyperthermie maligne per-anesthésique, il y a peu de liens entre ces deux affections et peu de risques que les patients ayant présenté un syndrome malin des neuroleptiques puissent aussi produire une hyperthermie maligne per-anesthésique. Dans un article de synthèse sur 48 cas de syndrome malin des neuroleptiques ayant été traités par

sismothérapie (et donc ayant bénéficié auparavant d'une anesthésie), aucun cas d'hyperthermie maligne per-anesthésique n'a été relevé.

Dans plusieurs études, on a réalisé des tests de contracture halothane-caféine, un test *in vitro* permettant d'identifier les patients à risque de développer une hyperthermie maligne per-anesthésique ; ici des patients avec des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques ont été ainsi testés ; aucun d'eux n'a obtenu de tests positifs, aucun n'était donc susceptible de développer une hyperthermie maligne per-anesthésique (5 ;24 ;154). Un article récent (107), exposait plusieurs différences entre ces deux affections ; on y notait surtout le fait que les neuroleptiques ne déclenchent pas de réponse hyperthermique chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne per-anesthésique et aussi que l'hyperthermie maligne per-anesthésique n'existait quasiment pas chez les patients avec un antécédent de syndrome malin des neuroleptiques (personnes qui bénéficiaient d'une anesthésie générale par la suite). Malgré ceci, les protocoles couramment admis pour l'anesthésie nécessaire dans la sismothérapie excluent volontairement l'usage de la succinylcholine chez les patients ayant un antécédent de syndrome malin des neuroleptiques.

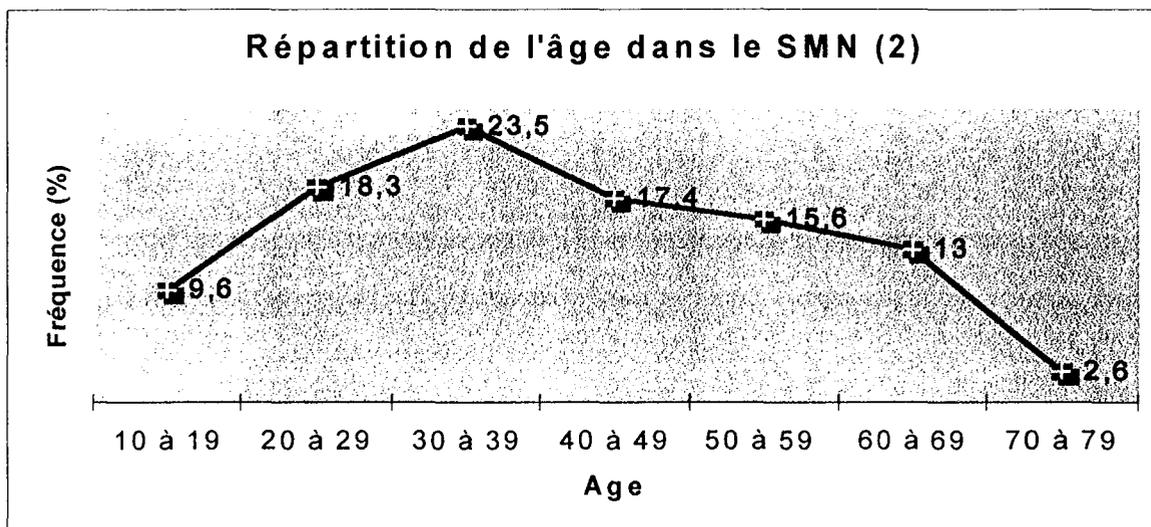
#### 2.3.9. Sexe.

Bien que certaines publications suggèrent que le syndrome malin des neuroleptiques soit deux fois plus fréquent chez l'homme (2 ;35 ;53 ;154), d'autres expliquent que les antipsychotiques sont plutôt utilisés de façon différente selon le sexe (38). Les hommes seraient plus susceptibles de recevoir de fortes doses de neuroleptiques car ils sont ressentis comme devant être traités de façon plus importante par leurs thérapeutes.

#### 2.3.10. Age.

L'âge moyen des sujets présentant un syndrome malin des neuroleptiques est de 40 ans (2). Toutefois comme le montre la figure n°11, des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été publiés pour toutes les tranches d'âge, sans que l'on ait pu mettre de différence entre ces patients et ceux du groupe témoins (38 ;154). Au moins 55 cas de syndrome malin des neuroleptiques chez l'enfant ont été publiés dans la littérature (154). La présentation clinique du syndrome malin des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent est comparable à celle de l'adulte.

Figure n° 11 : Répartition de l'âge dans le syndrome malin des neuroleptiques (2)



### 2.3.11. Pathologies sous-jacentes.

Le syndrome malin des neuroleptiques peut apparaître chez tout patient recevant des neuroleptiques et ce quelle que soit sa pathologie, le tableau n° 23 en montre un aperçu.

Tableau n° 23 : Diagnostic psychiatrique primitif (2).

Diagnostic psychiatrique primitif	Nombre de cas	
	Nombre	Fréquence (%)
Schizophrénie	38/86	44
Trouble bipolaire (état maniaque)	22	26
Dépression majeure	9	10
Affection schizoïde	4	6
Psychose atypique	3	3
Alcoolisme*	3	3
Trouble bipolaire (dépression)	2	2
Retard mental **	2	2
Syndromes mentaux organiques	1	1
Démence ( Alzheimer)	1	1
Abus de sédatif	1	1

\* Six autres patients étaient aussi alcooliques ( diagnostic secondaire), soit 10.5 % (3+6/86)

\*\* quatre autres patients présentaient un retard mental ( diagnostic secondaire)

On notera néanmoins la fréquence de l'alcoolisme dans le diagnostic psychiatrique primitif (10.5 %), **fréquence à confronter avec la prévalence de l'alcoolisme dans la population concernée** (une étude française donne un chiffre similaire de 9.6% (46), alors que dans une autre étude, près de 30% des patients recevaient des neuroleptiques pour alcoolisme (20) (syndrome de sevrage)) (2 ; 24 ;38 ;53). Dans un article de synthèse sur 20 cas de syndrome malin des neuroleptiques chez des schizophrènes, 14 d'entre eux présentaient aussi un trouble de l'humeur (154). Enfin, dans une autre synthèse, 11 des 12 cas de syndrome malin des neuroleptiques étaient schizophrènes.

#### 2.3.12. Antécédent de syndrome malin des neuroleptiques.

Les patients ayant un antécédent de syndrome malin des neuroleptiques ont un risque accru de présenter un second syndrome malin des neuroleptiques. Cette conclusion est plus amplement exposée plus loin dans le chapitre sur la réintroduction des neuroleptiques.

### 3. FORMES CLINIQUES.

#### 3.1. Présentation clinique habituelle

##### 3.1.1. Signes cliniques.

Cliniquement, la phase d'installation ou prodromique est rapidement progressive, marquée par l'apparition ou l'accentuation des effets extrapyramidaux des neuroleptiques. **Certains troubles neurovégétatifs doivent faire évoquer le diagnostic. La phase d'état, atteinte en moyenne en 2 jours**, associe des signes généraux, des signes neuromusculaires, des troubles de la conscience et des signes biologiques évocateurs (35 ;194).

Bien que la présentation clinique varie manifestement selon les cas de syndrome malin des neuroleptiques, la plupart des cas se présente avec une **rigidité musculaire, une hyperthermie, une altération de la conscience et une instabilité neurovégétative (voir tableaux n° 24 et 25).**

Tableau n°24 : prévalence des signes cliniques dans le syndrome malin des neuroleptiques (154).

Signes cliniques	Prévalence (%)
<b>Fièvre</b>	<b>24/24 ( 100 %)</b>
Tachycardie	24/24 ( 100 %)
<b>Délire</b>	<b>24/24 ( 100 %)</b>
Sueurs profuses	24/24 ( 100 %)
<b>Rigidité</b>	<b>23/24 ( 96 %)</b>
Mutisme	23/24 ( 96 %)
Tremblements	22/24 ( 92 %)
Troubles moteurs	14/24 ( 58 %)
Incontinence	13/24 ( 54 %)
<b>Hypertension</b>	<b>10/24 ( 42 %)</b>
<b>Labilité tensionnelle</b>	<b>8/24 ( 33 %)</b>
Dyspnée	7/24 ( 29 %)
Eruption	7/24 ( 29 %)

Tableau n°25 : Signes cliniques retrouvés dans le syndrome malin des neuroleptiques (167).

SYMPTOMES		Cas concernés	
		Nombre	Fréquence
Extrapyramidaux	<b>Rigidité</b>	<b>66</b>	<b>99</b>
	Mutisme	27	40
	Tremblements	19	28
	Faciès figé	9	13
Neurovégétatifs	<b>Hyperthermie</b>	<b>66</b>	<b>99</b>
	<b>Tachycardie</b>	<b>51</b>	<b>76</b>
	<b>Tachypnée</b>	<b>32</b>	<b>48</b>
	<b>Sueurs profuses</b>	<b>32</b>	<b>48</b>
	<b>Hypertension</b>	<b>25</b>	<b>37</b>
	<b>Hyperreflexie</b>	<b>13</b>	<b>19</b>

#### 3.1.1.1. Rigidité.

Pour Delay et Deniker, elle appartient par définition au syndrome malin des neuroleptiques. On la retrouve dans 91 à 96 % des cas (2 ;154 ;167 ;190).

La plupart des auteurs fait mention de troubles musculaires. Certains évoquent une rigidité extrapyramidale généralisée en tuyau de plomb dès l'installation du syndrome. D'autres rapportent un tremblement généralisé qui, en quelques jours, a laissé place à une hypertonie axiale. Dans certains cas, seul un trismus a pu être mis en évidence. Enfin, il existe des cas pour lesquels on ne signale pas de rigidité (190).

La rigidité rencontrée dans le syndrome malin des neuroleptiques est donc le plus souvent décrite comme une « rigidité en tuyau de plomb » et ce, en raison de la nature importante de cette réaction. Dans certains cas pourtant, une akinésie, des dyskinésies, une flexibilité cireuse ou une « roue dentée » ont été rencontrées à la place ou en même temps que cette rigidité classique (94).

#### 3.1.1.2. Fièvre.

La fièvre constatée dans le syndrome malin des neuroleptiques est habituellement supérieure à 38 °C dépassant quelques fois 41 °C (38 ;94).

La plupart des auteurs exclue la possibilité du syndrome malin sans hyperthermie. Cela élimine les observations très similaires à des syndromes malins des neuroleptiques où la fièvre est absente (194). Toutefois, cette hyperthermie serait absente dans 9 % des cas (2). Ceci s'expliquerait par le fait que cette hyperthermie succède plus souvent à la rigidité que dans l'inverse. Ainsi sur 115 cas, 29 % des cas les deux signes étaient concomitants, dans 9% des cas c'est la fièvre qui précédait la rigidité et enfin dans 54 % des cas la fièvre succédait à l'apparition de la rigidité (2). Ce fait conforte donc les descriptions de cas de syndrome malin des neuroleptiques sans hyperthermie ou à hyperthermie retardée (122 ;190). Certains ont ainsi conclu que le syndrome extrapyramidal serait responsable de l'élévation thermique (2).

#### 3.1.1.3. Troubles cognitifs.

Les troubles cognitifs associés au syndrome malin des neuroleptiques comprennent : stupeur, coma, délires et catatonie (38).

## 3.1.1.4. Troubles neurovégétatifs.

Les troubles neurovégétatifs du syndrome malin des neuroleptiques sont eux représentés par la **tachycardie et les altérations de la tension artérielle** pouvant conduire à un collapsus responsable d'une vasoconstriction qui limite la thermolyse pourtant très nécessaire. La tachypnée ou polypnée peuvent aboutir à la détresse respiratoire accompagnant aussi ces signes (38). N'oublions pas, les sueurs profuses et l'hypersialorrhée : elles entraînent une déshydratation qui limite aussi les capacités de thermolyse (35).

3.1.2. Signes biologiques.

La rigidité extrême conduit à une nécrose musculaire souvent responsable de l'élévation de créatine-phospho-kinase, de lactico-déshydrogénase (LDH), d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) rencontrée dans le syndrome malin des neuroleptiques (38 ;154).

Dans une publication regroupant 24 cas de syndrome malin des neuroleptiques survenus chez 20 patients entre 1981 et 1987 (167), le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques a été porté selon les critères cliniques avant toute autre investigation médicale chez des patients recevant un antipsychotique. Le tableau n° 26 décrit la prévalence des anomalies biologiques observées chez ces patients.

Tableau n° 26 : Prévalence des anomalies biologiques dans le syndrome malin des neuroleptiques (167)

Anomalies biologiques	Prévalence ( %)
Déshydratation	22/24 (92%)
<u>Créatine-phospho-kinase élevée</u>	21/23 (91%)
LDH élevée	20/22 (91%)
ASAT élevée	19/23 (83%)
ALAT élevée	13/22 (59%)
<u>Baisse de la concentration du fer sérique</u>	19/20 (95%)
<u>Leucocytose</u>	18/24 (75%)
Hyperplaquettose	9/16 (56%)
Protéinurie	21/23 (91%)
Myoglobulinurie	16/24 (67%)
Protéine CSF	7/19 (37%)

### 3.1.2.1. Elévation du taux de créatine-phospho-kinase.

Bien que non spécifique du syndrome malin des neuroleptiques, pour la majorité des auteurs, le taux des créatine-phospho-kinase serait un des éléments les plus fiables pour apprécier la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques, mais leur interprétation reste difficile. En effet, de nombreuses observations montrent que leur croissance ou leur décroissance peuvent être exponentielles (78 ;190).

L'augmentation du taux de créatine-phospho-kinase est quelques fois de plus de 100 à 200 fois la valeur normale. Celle-ci est présente dans la majorité des cas de syndrome malin des neuroleptiques, mais pas tous (94). Quand les lésions musculaires sont suffisamment importantes, cela conduit à une insuffisance rénale ; une rhabdomyolyse et une myoglobinurie peuvent alors apparaître.

La plupart des auteurs s'accordent sur l'importance qu'il faut attribuer à l'élévation du taux de créatine-phospho-kinase ; la notion de rhabdomyolyse apparaît par contre beaucoup plus discutée.

Pour certains, la rhabdomyolyse se caractérise par une triade clinique :

- douleurs et faiblesses musculaires,
- coloration rouge ou brune des urines et
- complications : les plus fréquentes en sont l'insuffisance rénale aiguë, les hémorragies, la coagulation intravasculaire disséminée.

La rhabdomyolyse existerait dès l'apparition du syndrome malin des neuroleptiques ; de plus elle serait toujours retrouvée si elle était systématiquement recherchée.

Trois auteurs, qui ont pratiqué des biopsies musculaires au cours du syndrome malin des neuroleptiques, retrouvent la rhabdomyolyse systématiquement. **L'un d'entre eux découvre ainsi une atrophie des fibres de type II b, fait troublant quand on sait qu'elles sont le siège de l'atrophie dans la myopathie alcoolique chronique.**

Dans de nombreuses observations, il a été démontré que l'élévation des créatine-phospho-kinases est très précoce et qu'elle correspond à l'apparition de la rigidité (190).

### 3.1.2.2. Leucocytose.

Une leucocytose avec ou sans inversion de la formule est aussi fréquente (35). Dans la plupart des cas le nombre des leucocytes se situe entre 10000 et 20000 cellules / mm<sup>3</sup>, toutefois des élévations aussi importantes que 40000 / mm<sup>3</sup> ont été rapportées (2). On ne comprend pas très bien pourquoi la leucocytose est augmentée par l'utilisation thérapeutique concomitante du lithium.

### 3.1.3. Examens complémentaires.

La **ponction lombaire**, quand elle est réalisée, montre le plus souvent, un liquide céphalo-rachidien normal, avec dans quelques cas une augmentation de la protéinorachie (2 ;35).

Dans certains cas, des **électroencéphalogrammes** ont été réalisés ; dans près de la moitié des cas voire plus, on retrouve un tracé ralenti (2 ;154). Pourtant, ces anomalies pourraient être dues à l'imprégnation aux antipsychotiques et aux effets du traitement pharmacologique entrepris (2).

Enfin dans d'autres cas, des anomalies cérébrales ont été constatées à l'**imagerie**, elles sont rares mais posent la question du rôle favorisant des pathologies cérébrales organiques dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques (2 ;100).

### 3.2. **Formes atypiques.**

Il existe un cas publié de patient chez lequel le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques a été fait ; ce cas serait uniquement attribuable à la prise de plus de 300 mg de cyclobenzaprine, une molécule couramment prescrite comme myorelaxant. Le tableau clinique était alors identique à celui du syndrome malin des neuroleptiques. Les auteurs ont donc suggéré que devant ce type de **réaction hyperthermique en l'absence de neuroleptiques**, on doit parler de « syndrome hyperthermique central iatrogène » (154).

De nombreux autres cas atypiques ont été publiés, ceux-ci se présentaient sans l'un ou plusieurs des quatre symptômes classiques (38 ;58 ;94 ;101 ;122 ;154). La variabilité de l'intensité du tableau clinique et la discordance entre les critères diagnostiques utilisés en seraient la cause.

Les patients atteints de **syndrome malin des neuroleptiques lié à la prise de clozapine** présenteraient un tableau clinique différent de celui rencontré avec les neuroleptiques dits « typiques ». Dans un article de synthèse (154), dans 40 % des cas, il n'y avait **pas de rigidité musculaire**. En outre, l'augmentation des taux de créatine-phospho-kinase et de la température étaient plus modérés. Les auteurs concluaient donc que le tableau clinique n'existait pas avec la clozapine et que de nombreux patients présentaient des manifestations inhabituelles.

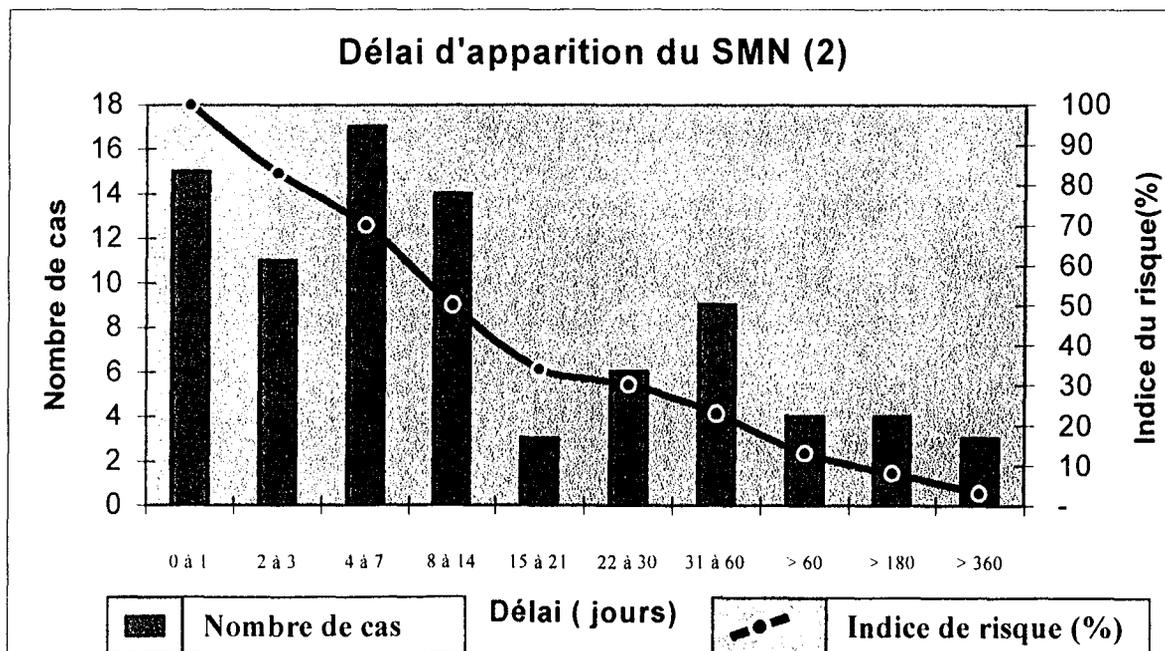
**3.3. Evolution.**

D'après les articles de synthèse de cas publiés, il semble que la majorité des cas de syndrome malin des neuroleptiques apparaisse durant la première semaine après le début du traitement antipsychotique ou après l'élévation de sa posologie. Cependant, le syndrome malin des neuroleptiques peut apparaître à tout moment du traitement (voir tableau n°27 et figure n°12).

Tableau n° 27 : Délai d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques après début d'un traitement par neuroleptiques (2).

Durée du traitement avant la survenue du syndrome malin des neuroleptiques	Nombre (sur 86)	Fréquence cumulée
0-1jour	15	17
2-3	11	30
4-7	17	50
8-14	14	66
15-21	3	70
22-30	6	77
31-60	9	87
> 60	4	92
> 180	4	97
> 360	3	100

Figure n°12 : Délai d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques après début d'un traitement par neuroleptiques (2).



**Remarque :** L'indice de risque correspond à l'opposé de la fréquence cumulée (100 – Fréquence cumulée (%))

L'évolution du syndrome malin des neuroleptiques est limitée par l'arrêt des agents antipsychotiques responsables (comme le montre le tableau n° 28). La plupart des sources suggère que le syndrome malin des neuroleptiques puisse être guéri avec des mesures symptomatiques prodiguées durant 1 à 2 semaines à moins que le patient n'ait reçu un antipsychotique retard. Il faut en effet plus d'un mois de traitement pour les cas de syndrome malin des neuroleptiques survenant chez des patients ayant reçu des formes retard.

Tableau n° 28 : Temps de guérison du syndrome malin des neuroleptiques avec ou sans arrêt des neuroleptiques (2).

Durée du syndrome malin des neuroleptiques avant l'arrêt des neuroleptiques	Nombre	Décès	Temps de guérison du syndrome malin des neuroleptiques après arrêt des neuroleptiques *	Nombre	Fréquence cumulée
Immédiatement	54	3	1	4	6
1 jour	3	0	2-5	15	27
< 4 jours	10	1	6-14	33	73
< 8 jours	5	0	15-21	8	85
< 15 jours	3	1	22-30	4	90
< 30 jours	1	0	> 30	7	100
> 30 jours	0	0			
Jamais	2	1			
Intermittent mais rechute	3	0			
Non précisé	34	5			

\* Moyennes : Pour les neuroleptiques retard : 26 jours et pour les autres neuroleptiques : 13 jours

### 3.4. Complications.

De nombreuses complications apparaissent dans les cas de syndrome malin des neuroleptiques non traités ou non reconnus – voir le tableau n°29 (2 ;58 ;154). Néanmoins, un article de synthèse de cas publiés suggère que les séquelles à long terme sont rares, car n'apparaissant que quatre fois sur 120 cas. Cette conclusion est corroborée par deux études

prospectives incluant 16 patients pour lesquels aucune complication à long terme n'a été identifiée (154).

Tableau n° 29 : Complications dans le syndrome malin des neuroleptiques (2 ;58 ;154).

Complications médicales	Cause des décès
Pneumopathie d'inhalation	
Insuffisance rénale	Arrêt respiratoire
Arrêt cardiaque	Pneumonie
Crises d'épilepsie	Embolie pulmonaire
Septicémie	Septicémie
Embolie pulmonaire	Défaillance hépato-rénale
Œdème aigu du poumon	Coagulation intravasculaire disséminée
Rhabdomyolyse	
Défaillance respiratoire	

#### 4. CRITERES DIAGNOSTIQUES.

Un certain nombre de grilles de critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques existent et sont utilisées dans différentes études de cette affection, mais on ne sait pas si chacune des différentes grilles s'accordent entre elles pour le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques (voir tableau n° 30). Une étude a même tenté d'évaluer la validité de trois de ces grilles de critères fréquemment utilisés dans le diagnostic du syndrome malin des neuroleptiques et ce pour un échantillon d'épisodes de syndrome malin des neuroleptiques probables. Le résultat est que ces grilles ne concordaient pas entre elles pour l'identification des épisodes de syndrome malin des neuroleptiques (34 ;82).

Tableau n°30 Grilles de critères diagnostiques d'inclusion du syndrome malin des neuroleptiques (82).

	Signes ou symptômes majeurs		Signes ou symptômes mineurs	
Selon Levenson (1985)	Fièvre, rigidité, taux de créatine-phospho-kinase élevé		Tachycardie, tachypnée, sueurs profuses, pression artérielle anormale, leucocytose, altération de la conscience	
	<b>Critères diagnostiques originaux</b>	3 majeurs ou 2 majeurs + 4 mineurs	<b>Critères diagnostiques modifiés (syndrome malin des neuroleptiques probable)</b>	2 majeurs + 2 mineurs ou 1 majeur + 4 mineurs
Selon Addonizio et coll. (1986)	Symptômes extrapyramidaux ( rigidité et tremblements), fièvre >99°F(37,2°C)		Pouls > 100 /min, confusion, incontinence, Leucocytose (> 10800/mm <sup>3</sup> ), HTA (>150/100) Créatine-phospho-kinase élevée (> 83 u /l)	
	<b>Critères diagnostiques originaux</b>	2 majeurs + 3 mineurs dans un délai de 48 h	<b>Critères diagnostiques modifiés (syndrome malin des neuroleptiques probable)</b>	2 majeurs + 1 mineur en 48 h ou 1 majeur + 3 mineurs en 48 h
Selon Pope et coll. (1986)	Fièvre >99,4°F (soit 37,4°C) <b>Symptômes extrapyramidaux</b> importants ( <i>au moins deux de cette liste</i> : rigidité en 'tuyau de plomb', 'roue dentée' très prononcée, sialorrhée, crises oculogyres, rétro colis, opisthotonos, trismus, mouvements choreïformes, dyskinésies, festination, posture flexion extension ) <b>Troubles neurovégétatifs</b> ( <i>au moins deux de cette liste</i> : TAD >19mmHg par rapport à la normale, tachycardie > 29c/min par rapport à la normale, tachypnée > 24 c /min, sueurs profuses, incontinence		Conscience troublée (délire, mutisme, stupeur ou coma) Leucocytose >15000/mm <sup>3</sup> , Créatine-phospho-kinase > 300 UI	
	<b>Critères diagnostiques précis</b>	3 majeurs	<b>Critères diagnostiques de probabilité</b>	2 majeurs + 1 mineur

Plus récemment (en 1991 et en 1993) d'autres grilles de critères diagnostiques ont été proposées. Celle de Granner se base sur une hypothèse pathogénique du syndrome malin des neuroleptiques : ce dernier ne serait que l'association d'un syndrome parkinsonien lié à la prise de neuroleptiques et d'une hyperthermie consécutive à la rigidité extrapyramidale et aux troubles de la thermogénèse induits par les neuroleptiques (78). La grille suivante a donc été proposée (voir tableau n° 31)

Tableau n°31 : Critères diagnostiques proposés pour le syndrome malin des neuroleptiques (78).

<b>Critères principaux</b>	Situations pharmacologiques compatibles * Syndrome parkinsonien Hyperthermie sans causes infectieuses
<b>Critères secondaires</b>	Déséquilibres neurovégétatifs Etat confusionnel Taux de créatine-phospho-kinase élevée

\* utilisation d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques ou sevrage en lévodopa ou agonistes dopaminergiques chez des patients parkinsoniens.

Enfin, Carrof proposait les critères suivants en 1993 (38) :

Tableau n°32 : Critères diagnostiques ( les 5 items sont requis pour le diagnostic) (38).

<b>Traitement par neuroleptiques dans les 7 jours avant le déclenchement du syndrome malin des neuroleptiques (2 à 4 semaines pour les neuroleptiques retard )</b>	
<b>Hyperthermie (&gt;38°C)</b>	
<b>Rigidité musculaire (hypertonie en tuyau de plomb)</b>	
<b>Cinq des critères suivants</b>	Changements de l'état mental Tachycardie Hypertension ou hypotension Tachypnée ou hypoxie Sueurs profuses ou hypersialorrhée Tremblements Incontinence Augmentation du taux de créatine-phospho-kinase ou myoglobininurie Leucocytose Acidose métabolique
<b>Exclusion d'autres maladies systémiques, neuro-psychiatriques ou iatrogènes.</b>	

Ainsi, plusieurs séries ou grilles de critères diagnostiques ont été proposées pour le diagnostic du syndrome malin des neuroleptiques (82). Ces critères de diagnostic sont surtout utiles à la recherche du fait qu'ils permettent un diagnostic plus sûr des cas rencontrés, ce qui rend possible leur étude, une assurance malheureusement pas toujours présente dans beaucoup de publications. Quant au praticien, il peut trouver ces critères utiles pour établir et affirmer le

diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques (82). D'autres évaluations de ces grilles sont nécessaires pour juger de leur fiabilité. Ainsi, pour améliorer la concordance des études futures, il faudrait utiliser différentes grilles d'évaluation pour chaque cas de syndrome malin des neuroleptiques rencontré.

## 5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Le syndrome malin des neuroleptiques est un diagnostic d'exclusion (38 ;94 ;154). Partiellement ou totalement, plusieurs autres maladies peuvent ressembler au syndrome malin des neuroleptiques, aussi doivent-elles être évoquées en premier lieu (voir tableau n° 33). Le problème se pose surtout devant la rencontre de la triade clinique : hyperthermie, syndrome extrapyramidal et myolyse ( élévation du taux de créatine-phospho-kinase ) (190).

Tableau n° 33 : Diagnostic différentiel du syndrome malin des neuroleptiques

<p>Infections</p> <p>Tumeurs</p> <p>Traumatismes</p> <p>Convulsions</p> <p>Catatonie létale aiguë</p> <p>Hyperthermie maligne per-anesthésique</p>	<p>Syndrome sérotoninergique</p> <p>Délire anticholinergique</p> <p>Syndrome parkinsonien sévère</p> <p>Coup de chaleur</p> <p>Réactions dystoniques</p>
--	--

### 5.1. Infections.

On peut penser que le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est souvent ignoré ; l'hyperthermie est attribuée à une maladie infectieuse qui fait errer le diagnostic vers des tableaux voisins du syndrome malin des neuroleptiques comme le tétanos ou une encéphalite virale aiguë (190).

L'autre excès est aussi possible et il est évident qu'il faut rechercher une cause infectieuse à toute hyperthermie, sans toutefois que cette recherche étiologique ne ralentisse la prise en charge thérapeutique.

Les infections systémiques et celles du système nerveux central sont les plus importantes à exclure chez tout patient fébrile. En général, dans l'attente de résultats des prélèvements, un traitement antibiotique empirique est tenté (78).

### 5.2. Catatonie létale aiguë.

La *catatonie létale aiguë* est particulièrement intéressante car il peut être impossible de la distinguer du syndrome malin des neuroleptiques (38 ;94 ;154). Avant l'utilisation des antipsychotiques, la catatonie létale aiguë était plus fréquemment diagnostiquée que de nos jours. Certains en ont déduit que les cas de catatonie létale aiguë seraient confondus avec le syndrome malin des neuroleptiques depuis l'utilisation des antipsychotiques. D'autres expliquent que, comme les neuroleptiques sont le traitement de base de la catatonie létale aiguë, il est normal que celle-ci se raréfie (34), bien que ceci aussi soit discutable (38 ;94).

Des chercheurs ont suggéré que la catatonie létale aiguë diffère du syndrome malin des neuroleptiques de part son mode d'apparition. Ils ont remarqué que la catatonie létale aiguë débute classiquement après une phase prodromique de plusieurs jours pendant laquelle on observe excitation et agitation, alors que le syndrome malin des neuroleptiques débute, pour sa part, par une extrême rigidité. On pense que le mécanisme de mise en place de la catatonie létale aiguë serait un blocage soudain des récepteurs dopaminergiques lié à une inhibition par rétrocontrôle négatif. Ce blocage serait similaire à celui généré par les antipsychotiques dans le syndrome malin des neuroleptiques et c'est pour cette raison que les deux affections se ressemblent tant (154).

On notera cependant que dans les cas de catatonie létale, la rigidité n'est pas toujours présente et quand elle est là, elle reste intermittente et s'alterne avec une variété d'autres mouvements (39).

### 5.3. Syndrome sérotoninergique (22 ;38 ;94).

Le *syndrome sérotoninergique* est un autre diagnostic qu'il importe de considérer devant un tableau de syndrome malin des neuroleptiques. Le syndrome sérotoninergique est la complication potentiellement fatale de l'association d'un inhibiteur de la monoamine oxydase et d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Les symptômes dans le syndrome sérotoninergique sont similaires à ceux rencontrés dans le syndrome malin des neuroleptiques et comprennent : excitation, sueurs profuses, rigidité, hyperthermie, tachycardie et hypertension. En conséquence des circonstances d'apparition de ce syndrome, l'intervalle libre entre l'utilisation d'un inhibiteur de la monoamine oxydase et celle d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine devrait être supérieur à cinq semaines. C'est durant cette fenêtre thérapeutique que la confusion avec un syndrome malin des neuroleptiques est la plus probable, surtout quand le patient est suivi par plus d'un médecin et que l'anamnèse n'est pas complète.

#### **5.4. Hyperthermie maligne per-anesthésique (24 ;94).**

Déjà évoquée dans les facteurs de risque, on a aussi émit l'hypothèse que l'hyperthermie maligne per-anesthésique aurait une parenté avec le syndrome malin des neuroleptiques et ce en raison de certaines analogies cliniques (hyperthermie, rigidité, rhabdomyolyse) et thérapeutiques (efficacité du dantrolène) (24). Dans le cas de l'hyperthermie maligne per-anesthésique, le déclenchement est lié à l'inhalation de produits anesthésiques et serait probablement la conséquence d'un déficit héréditaire. Les tests de contracture de dépistage de l'hyperthermie maligne per-anesthésique ont été réalisés chez des patients ayant eu un syndrome malin des neuroleptiques – les résultats en sont contradictoires, mais penchent en faveur d'une non-parenté entre ces deux syndromes (24 ;107 ;114). De plus, des agents médicamenteux capables d'abolir la rigidité dans le syndrome malin des neuroleptiques (par exemple le diazépam et les curares) sont sans activité dans la rigidité de l'hyperthermie maligne per-anesthésique (94).

Quoiqu'il en soit, il existe bel et bien une confusion possible dans le diagnostic bien que les circonstances d'apparition soient différentes. Ainsi, en cas d'agitation extrême et de coma, les anesthésiques et les neuroleptiques pourraient être associés, sinon se succéder dans le temps ; c'est aussi le cas quand des neuroleptiques sont utilisés en prémédication et qu'un syndrome hyperthermique et hypertonique apparaît en cours d'anesthésie. Dans ces cas, heureusement, le choix thérapeutique reste le même.

#### **5.5. Coup de chaleur et hyperthermie maligne d'effort (35 ;78 ;94).**

Dans le coup de chaleur, à l'inverse du syndrome malin des neuroleptiques, l'hyperthermie et les troubles de la conscience apparaissent avant la rigidité. De plus, bien que similaire au syndrome malin des neuroleptiques quant à certains facteurs environnementaux et à sa présentation, le tableau ne comporte pas de rigidité, ni de sueurs profuses. On observe même plutôt un certain degré d'hypotonie pouvant accompagner la déshydratation terminale.

#### **5.6. Syndromes de sevrage (38 ;65 ;78 ;94).**

Les syndromes de sevrage aussi (par exemple à l'alcool (delirium tremens), aux narcotiques et aux benzodiazépines) ressemblent au syndrome malin des neuroleptiques. Durant ces sevrages, la fièvre, la rigidité, les troubles neurovégétatifs, les mouvements désordonnés et les troubles du comportement peuvent apparaître ; toutefois le syndrome extrapyramidal est rare. Le diagnostic est alors fait sur la base de l'anamnèse notamment pour ce qui concerne ces substances.

**Dans le cas du delirium tremens, la différenciation est encore plus difficile quand des neuroleptiques sont utilisés durant le sevrage. Le sevrage augmente aussi le risque d'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques. Considérant ceci et considérant aussi la tendance des neuroleptiques à abaisser le seuil épileptogène chez ces patients, les neuroleptiques devraient être utilisés le plus rarement possible dans ces situations (38).**

### **5.7. Intoxications médicamenteuses (94).**

Les effets indésirables des médicaments incluent fréquemment la fièvre (94). De nombreuses drogues ont été rendues responsables de syndrome malin des neuroleptiques. Il pourrait s'agir d'une réaction iatrogène avec hyperthermie difficile à différencier du syndrome malin des neuroleptiques. Les neuroleptiques (l'halopéridol et les phénothiazines) peuvent produire des hyperthermies sans syndrome malin des neuroleptiques ; certains pensent qu'ils s'agiraient de formes mineures ou frustrées du syndrome malin des neuroleptiques (78).

L'intoxication au lithium peut conduire à une altération de la conscience, une ataxie, des fasciculations, une rigidité avec hyperreflexie et un déclenchement tardif de l'élévation thermique. Le lithium agirait sur les faisceaux dopaminergiques centraux ou altérerait la transmission dopaminergique et il inhiberait la synthèse de la dopamine dans le striatum. Par conséquent, le lithium serait un facteur de risque de syndrome malin des neuroleptiques quand il est utilisé conjointement avec les neuroleptiques, notamment l'halopéridol.

D'autres substances sont connues pour générer des tableaux voisins du syndrome malin des neuroleptiques : la cocaïne, les tricycliques et la phénitoïne. Mais ces cas sont controversés car les patients recevaient aussi des neuroleptiques. Des réactions hyperthermiques existent aussi avec les IMAO quand ceux-ci sont utilisés avec le Demérol ou le dextrométhorphan.

### **5.8. Syndrome anticholinergique central (35 ;94).**

Les médications anti-cholinergiques sont aussi impliquées dans des syndromes hyperthermiques. Les patients apparaissent ici désorientés avec une déshydratation, une vasodilatation cutanée, une sécheresse des muqueuses, une mydriase, une anurie de rétention et une perte des bruits hydro-aériques intestinaux. On note toutefois ici une agitation qui s'oppose à l'akinésie du syndrome malin des neuroleptiques. La réponse à l'injection de physostigmine permet de faire la différence avec le syndrome malin des neuroleptiques.

## **6. PHYSIOPATHOLOGIE. (38 ;94 ;101 ;154 ;194).**

### **6.1 Introduction.**

Il existe plusieurs théories visant à expliquer les mécanismes physiopathologiques conduisant au syndrome malin des neuroleptiques.

Pourtant aucune de ces hypothèses ne permet d'expliquer la raison pour laquelle le syndrome malin des neuroleptiques n'apparaît que chez certains patients ; de plus, on ne comprend pas non plus pourquoi il n'y a pas toujours de récurrence en cas de nouvelle exposition aux neuroleptiques (bien que le risque semble accru dans ces cas) (94).

La physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques peut s'envisager à trois niveaux (194) :

- Physiologique : troubles de la thermorégulation et thermogénèse accrue
- Cellulaire : blocage de certains récepteurs et / ou systèmes de neurotransmetteurs
- Moléculaire : perturbation du métabolisme calcique et de l'AMP cyclique

### **6.2. Théorie des mécanismes physiologiques (94 ;194).**

#### **6.2.1. Généralités.**

Plusieurs signes rencontrés dans le syndrome malin des neuroleptiques auraient une explication physiopathologique. Il s'agit :

- de la contracture musculaire ou rigidité de type extrapyramidal ;
- de l'hyperthermie ;
- des signes neurovégétatifs dont les sueurs profuses et la pâleur cutanée sont caractéristiques du syndrome malin des neuroleptiques.

Ces trois grands groupes de symptômes ont probablement des physiopathologies intriquées, mais ces groupes comprennent chacun une partie des causes conduisant au syndrome malin des neuroleptiques (94).

#### **6.2.2. Mécanismes de la contracture musculaire (88).**

##### **6.2.2.1. Hypothèses du mécanisme périphérique ou musculaire (4 ;5 ;173).**

Il existe beaucoup d'analogies entre le syndrome malin des neuroleptiques et l'hyperthermie maligne per-anesthésique, notamment l'effet favorable du dantrolène (88 ;101). Comme cette substance aurait essentiellement ou exclusivement une action située au niveau de la cellule musculaire striée, certains ont donc émis l'hypothèse d'un trouble musculaire périphérique constitutionnel ou acquis (173).

Ce trouble musculaire périphérique serait responsable d'une rhabdomyolyse par contracture musculaire incessante, comme dans l'hyperthermie maligne per-anesthésique.

Les tests de contracture à l'halothane et à la caféine sont réalisés pour dépister les sujets à risque de développer une hyperthermie maligne per-anesthésique. Quand ces tests sont pratiqués chez des sujets ayant présenté un syndrome malin des neuroleptiques, ils sont habituellement négatifs.

Il n'y a donc pas de « parenté » directe entre le syndrome malin des neuroleptiques et l'hyperthermie maligne per-anesthésique (4 ;5 ;173) bien que, parfois, des pathologies musculaires primitives aient été décrites pour quelques cas isolés de syndrome malin des neuroleptiques. Dans le syndrome malin des neuroleptiques, il n'y a donc pas de troubles de la libération et de la recapture du calcium par le sarcoplasme myocellulaire comme c'est le cas dans l'hyperthermie maligne per-anesthésique (27). Toutefois, l'accumulation du calcium dans le cytosol associée à l'hypermétabolisme cellulaire – tous deux responsables de la contracture musculaire – existerait, mais il aurait une autre origine dans le syndrome malin des neuroleptiques (27).

Des chercheurs ont ainsi découvert que la concentration calcique intracellulaire était en moyenne 4,6 fois plus importante chez des patients ayant survécu à un syndrome malin des neuroleptiques par rapport à des sujets d'un groupe contrôle (125).

D'un autre côté, les neuroleptiques (ou du moins certains) semblent faciliter la contraction des muscles squelettiques et ce en inhibant l'inhibition dopaminergique sur la contraction du myocyte strié (94).

Enfin, les neuroleptiques entraîneraient aussi une perturbation du transport calcique intracellulaire ; ceci a pour conséquences une augmentation de la concentration calcique dans le cytosol et une altération de la contractilité musculaire (73 ;154).

#### 6.2.2.2. Hypothèse des mécanismes centraux (73).

Comme les myorelaxants (de type benzodiazépine par exemple) abolissent en partie la contracture musculaire, l'origine périphérique unique de cette rigidité musculaire extrême peut être exclue (2 ;73).

La contracture musculaire du syndrome malin des neuroleptiques semble aussi être associée à une rigidité de type extrapyramidal (154 ;194); celle-ci est la conséquence d'un syndrome parkinsonien secondaire à l'utilisation aux posologies habituelles des neuroleptiques (154).

En effet, cette rigidité est décrite comme « plastique » ou encore en « tuyau de plomb » ; ce qui correspond à l'existence d'un syndrome parkinsonien iatrogène (73).

Notons d'ailleurs que le syndrome parkinsonien présent dans le syndrome malin des neuroleptiques est cliniquement similaire à celui de la maladie de Parkinson. Ces faits montrent qu'une anomalie commune au niveau des noyaux nigro-striataux existerait (voir plus loin) (78).

Associés à la rigidité en « tuyau de plomb » du syndrome malin des neuroleptiques, il existe aussi fréquemment des tremblements eux aussi communs au tableau du syndrome parkinsonien (78). Il existerait donc au niveau du striatum des anomalies iatrogènes qui conduiraient à une activation et une hyperactivité musculaire, tous deux responsables des tremblements et de la rigidité qui constituent les contractures musculaires.

#### 6.2.2.3. De la contracture à la rhabdomyolyse.

Quelle que soit son origine, la contracture musculaire et les mouvements répétés (notamment ceux existant du fait d'une agitation concomitante), entraînent rapidement un épuisement du myocyte ; ceci a pour conséquence une mauvaise recapture calcique par le sarcoplasme, ce qui engendre des contractures plus longues, donc énergétiquement plus coûteuses et responsables d'une thermogénèse importante, elle-même source d'une augmentation du métabolisme du myocyte strié. Un déficit mitochondrial de production en ATP apparaît ; celui-ci engendre une contracture persistante menant la cellule musculaire à sa mort, avec une rhabdomyolyse et ses conséquences générales, notamment rénales, importantes pour le pronostic vital.

#### 6.2.3. Mécanismes de l'hyperthermie.

##### 6.2.3.1. Généralités (94).

L'hyperthermie du syndrome malin des neuroleptiques semble être le résultat de trois éléments associés :

- l'augmentation de la production de chaleur (thermogénèse accrue) essentiellement par le biais de la contracture musculaire ;
- les troubles de la thermorégulation ;
- la baisse de la déperdition calorifique (thermolyse amoindrie) liée à plusieurs mécanismes défaillants dont la vasoconstriction cutanée responsable de la pâleur fréquemment décrite.

### 6.2.3.2. Mécanismes de la thermogénèse accrue.

La source de cette thermogénèse accrue est la contracture musculaire (2 ;44 ;97). La rigidité extrême serait donc responsable de l'hyperthermie et de la défaillance musculaire qui produisent ensemble une augmentation du taux de CPK allant jusqu'à la rhabdomyolyse (154).

Cette rigidité serait liée à une dysfonction des voies nigrostriatales (38). Toutefois, il semble aussi qu'il existe des effets directs des neuroleptiques sur la fonction neuromusculaire et l'homéostasie calcique du myocyte strié avec augmentation et tendance à l'hypermétabolisme musculaire (38).

A cette thermogénèse musculaire, s'ajoute une thermogénèse d'origine centrale, comparable à celle existant dans la fièvre (101). Les neuroleptiques à forte dose seraient en effet susceptibles de libérer des pyrogènes leucocytaires déterminants cette hyperthermie. Néanmoins, on parle ici plus d'un trouble de la thermorégulation, bien que ces pyrogènes conduisent physiologiquement à une augmentation de la thermogénèse et à une baisse de la thermolyse (85).

### 6.2.3.3. Mécanismes de l'altération de la thermolyse.

Comme dans la maladie de Parkinson où la thermolyse par vasodilatation cutanée est atteinte, la présence d'une pâleur dans le syndrome malin des neuroleptiques atteste l'existence d'une vasoconstriction cutanée dont sont responsables les neuroleptiques. Cette vasoconstriction limite les échanges par convection et conduction thermique ; ils limitent donc la thermolyse (2 ;6 ;94). Cette vasoconstriction serait le résultat d'une hyperactivité médullosurrénale sympathique (84). Néanmoins, on observe aussi une dysfonction du centre hypothalamique antérieur de la vasodilatation réduisant cette dernière (12 ;189).

Il convient d'ajouter la présence fréquente d'un facteur de risque : la déshydratation. Cette dernière peut considérablement atténuer la transpiration qui est un moyen de dispersion calorique très important (27 ;79 ;83). A ce propos, on note que la déshydratation peut aussi apparaître secondairement et ce du fait des sueurs profuses.

Bien que la transpiration semble rester efficace dans le syndrome malin des neuroleptiques, ce qu'atteste l'existence dans ce syndrome, de sueurs profuses (73), il a pourtant été fait état d'une sudation anormale associant une baisse de la transpiration corporelle peu visible et une hyperhydrose faciale faussement rassurante (78). La sudation ne serait donc pas aussi efficace qu'admise dans ce syndrome même si elle semble abondante durant le syndrome malin des neuroleptiques.

#### 6.2.3.4. Mécanismes des troubles de la thermorégulation.

Les neuroleptiques bloquent les récepteurs dopaminergiques dans les ganglions basaux (noyaux gris centraux de l'hypothalamus), notamment au niveau des centres de la thermorégulation (2 ;38 ;44 ;94 ;97 ;189 ;194). Toutefois, les voies dopaminergiques mésolimbiques et d'autres centres encore joueraient aussi un rôle dans ces troubles de la thermorégulation (64). En effet, l'aire préoptique et l'hypothalamus antérieur ont été identifiés comme les sites principaux de la thermorégulation chez l'homme et le fonctionnement de ces centres est bloqué par les neuroleptiques (85 ;94).

Ainsi chez le rat, l'administration de chlorpromazine, soit en ambiance surchauffée, soit en ambiance froide provoque une insuffisance du maintien de l'homéostasie thermique. Ces animaux deviennent hypothermiques en ambiance fraîche et hyperthermiques en ambiance chaude. Chez les rats traités par chlorpromazine, on observe une insuffisance de la dissipation de chaleur (thermolyse amoindrie) quant ceux-ci sont exposés à une charge thermique externe accrue. Cette réduction de la thermolyse est due à un déficit de la vasodilatation périphérique et de la salivation : deux moyens habituellement utilisés par le rat dans la dissipation calorique (78 ;79 ;112).

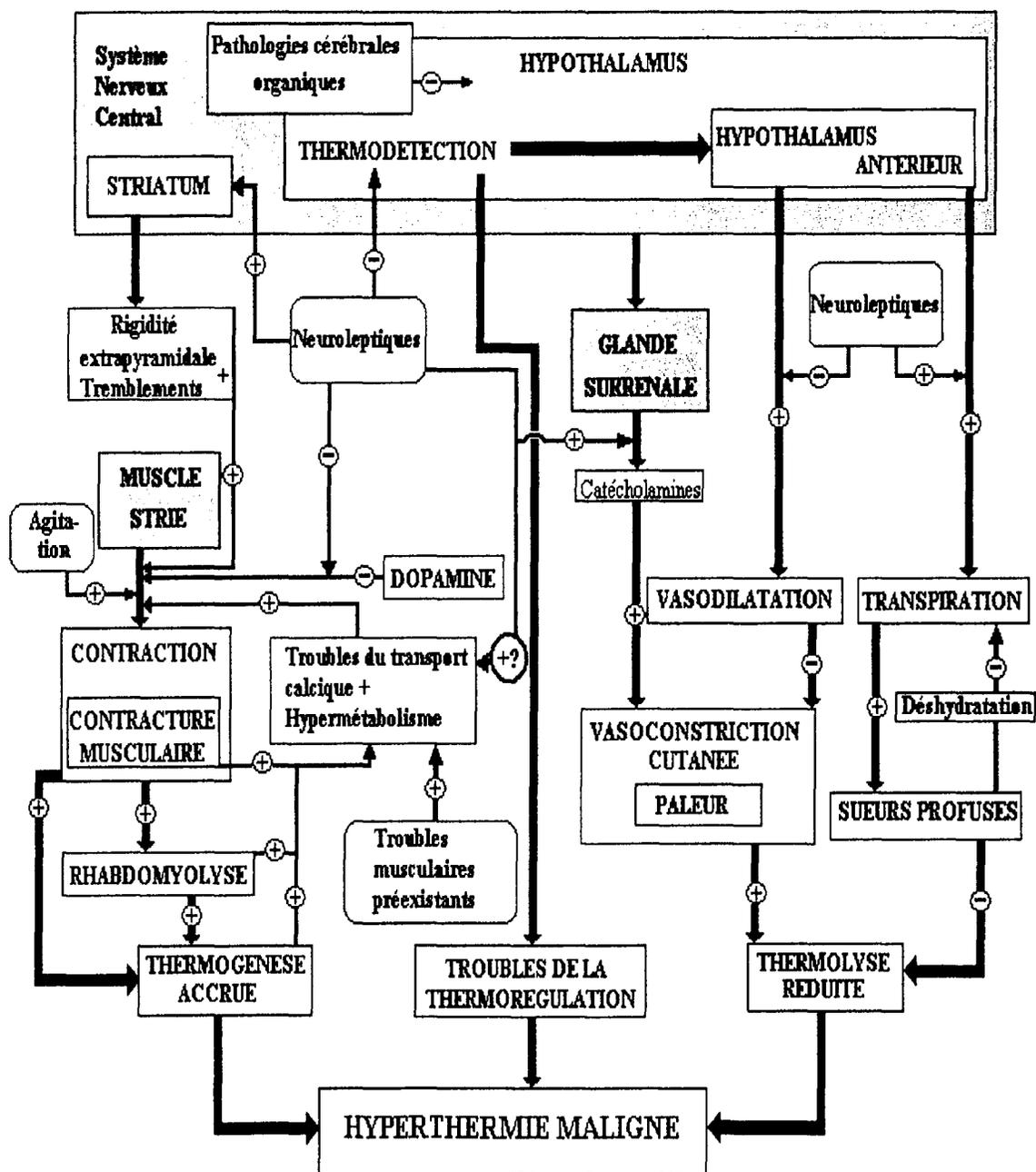
De plus, les expériences chez l'animal suggèrent que les informations afférentes centrales soient aussi bloquées par la chlorpromazine, ce qui expliquerait l'incapacité des centres vasomoteurs hypothalamiques à détecter l'augmentation de la température corporelle (12 ;189). Il y aurait donc chez l'animal un trouble de la détection thermique ainsi qu'un déficit des réponses physiologiques à cette même augmentation de température. **L'hypothalamus serait donc « aveugle » et « impotent ».**

Chez l'homme, on a émis l'hypothèse qu'il y aurait un rehaussement du « thermostat » central. Cette hypothèse envisage que le sujet répondrait comme dans une situation d'hypothermie ou d'infection (85) ; il s'agirait d'un mécanisme similaire à la fièvre. Cependant, une étude a montré que les réponses de la thermorégulation dans le syndrome malin des neuroleptiques ne sont pas aussi organisées que dans la genèse de la fièvre. Ici, la thermorégulation est non seulement insuffisante, mais il semble exister une activation simultanée des effecteurs du chaud et du froid, celle-ci est responsable de réponses anarchiques. Le déficit de la thermorégulation centrale serait donc spécifique au syndrome malin des neuroleptiques et non consécutif à un simple rehaussement du thermostat central (85 ;97).

6.2.4. Synthèse des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome malin des neuroleptiques.

On peut proposer que tous les mécanismes physiopathologiques décrits précédemment existent et concourent ensemble à la survenue du syndrome malin des neuroleptiques. Il est à noter qu'une partie des facteurs de risque connus, s'intègre aussi assez bien à ce schéma général ( voir figure n° 13 ).

Figure n° 13 : Mécanismes physiopathologiques en jeu dans le syndrome malin des neuroleptiques.



En résumé, dans le syndrome malin des neuroleptiques, ces derniers agissent :

- au niveau du striatum, en générant la rigidité et les tremblements responsables de la contracture musculaire, elle-même responsable d'une thermogenèse accrue ;
- au niveau de l'hypothalamus, en inhibant la thermodétection et les mécanismes de la vasodilatation ;
- au niveau de la jonction neuromusculaire, en empêchant l'inhibition de la contraction induite par la dopamine ;
- au niveau du muscle en générant peut-être des troubles du transport calcique et un hypermétabolisme.

Les pathologies cérébrales organiques peuvent aussi être responsables de troubles de la thermodétection centrale. Une déshydratation présente ou mise en place au cours du syndrome malin des neuroleptiques peut aussi limiter la transpiration, seul mécanisme de thermolyse efficace au cours de ce syndrome.

### **6.3. Théories des mécanismes cellulaires.**

#### **6.3.1. Généralités.**

Avec la découverte des neurotransmetteurs et de leurs multiples récepteurs, de nombreuses théories ont été échaufaudées pour expliquer la rareté du syndrome malin des neuroleptiques chez les patients traités par neuroleptiques.

Les interactions entre ces différents systèmes de neurotransmetteurs sont complexes, ne serait-ce que dans une région précise du cerveau, alors que plusieurs centres semblent impliqués dans le syndrome malin des neuroleptiques.

Nous développerons ici l'hypothèse la plus connue et la mieux étayée : celle du blocage dopaminergique, ne citant que pour mémoire les théories impliquant d'autres neurotransmetteurs.

#### **6.3.2. Rôle du blocage dopaminergique dans le syndrome malin des neuroleptiques.**

La plupart des théories physiopathologiques attribuent la majorité des symptômes cliniques du syndrome malin des neuroleptiques au blocage dopaminergique (73 ;87 ;113 ;154 ;192 ;194). C'est une conclusion logique, puisque les antagonistes dopaminergiques sont la cause iatrogène du syndrome malin des neuroleptiques et qu'à

l'inverse, les agonistes dopaminergiques peuvent être utilisés avec succès dans le traitement de ce syndrome (voir plus loin) (38 ;154).

En outre, il existe également un syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques chez le parkinsonien, ce syndrome est tout à fait similaire au syndrome malin des neuroleptiques (66 ;118). On a ainsi observé une similitude entre le syndrome malin des neuroleptiques, le « syndrome malin de déplétion dopaminergique » et la crise akinétique du parkinsonien : pathologies pour lesquelles le blocage dopaminergique est le point commun. Ce blocage rapide intéresserait les ganglions basaux et l'hypothalamus (2 ;192).

Tous les neuroleptiques impliqués dans le syndrome malin des neuroleptiques ont la propriété commune d'être des antagonistes dopaminergiques de type D2 (différents types de récepteurs dopaminergiques existent : 5 actuellement connus) (22 ;27 ;38 ;103 ;105).

Bien qu'il soit difficile de démontrer de façon concluante une corrélation entre la survenue du syndrome malin des neuroleptiques et la concentration de ces neuroleptiques ou de leur puissance, des études ont mis en évidence que le pic plasmatique, la voie d'administration ou encore le taux de récurrence du syndrome malin des neuroleptiques sont corrélés avec les propriétés antagonistes D2 des antipsychotiques.

D'autres agents comme le métoclopramide et l'amoxapine sont connus pour être responsables de certains cas de syndrome malin des neuroleptiques ; ces molécules ne sont pas des neuroleptiques à proprement parler, toutefois ce sont des antagonistes dopaminergiques.

L'hypothèse du blocage des récepteurs dopaminergiques D2 est d'ailleurs confortée par la découverte chez les patients atteints d'un syndrome malin des neuroleptiques d'une concentration réduite d'acide homovanillique dans le liquide céphalo-rachidien (cette molécule étant un métabolite de la dopamine) (27 ;38). Néanmoins, la concentration en dopamine et le nombre de connexions dopaminergiques D2 resteraient normales dans de nombreux cas, ce qui suggérerait l'existence d'une diminution des capacités de ce système de neurotransmetteurs à compenser un stress ou un blocage des récepteurs induits par les neuroleptiques (38). On a encore mis en évidence une fréquente mutation du récepteur D2 chez les patients ayant survécu à un syndrome malin des neuroleptiques. Une autre constatation est que 95 à 96 % des patients ayant eu un syndrome malin des neuroleptiques ont un taux de fer sérique abaissé : ce déficit serait à l'origine d'une diminution du nombre des récepteurs D2 ce qui précipiterait ce syndrome (27 ;167).

En résumé, ces découvertes suggéreraient que les neuroleptiques induisent un blocage des récepteurs D2 (ce qui est vrai chez toute personne recevant ces agents), ce blocage entraînerait chez certains patients des troubles de la thermorégulation et une rigidité extrapyramidale responsables, en cas de déséquilibre trop important de la survenue du syndrome malin des neuroleptiques. La présence d'un stress important, d'un facteur de risque (déshydratation, agitation, maladies physiques concomitantes notamment infectieuses, conditions climatiques, pathologies cérébrales organiques (27 ;38)) et éventuellement une anomalie génétique ou acquise des récepteurs D2 expliqueraient le passage d'une situation plus ou moins contrôlée qui serait fréquente, au syndrome malin des neuroleptiques de faible incidence (78). Certains proposent même une nouvelle dénomination : le syndrome malin des neuroleptiques deviendrait « le syndrome extrapyramidal hyperthermique sévère » (189).

Beaucoup, pourtant, rejettent cette conclusion trop simpliste à leurs yeux, admettant certes le rôle aggravant de l'existence de facteurs de risque, mais expliquant que d'autres systèmes de neurotransmetteurs doivent avoir aussi un rôle important dans le déclenchement du syndrome malin des neuroleptiques (2 ;38 ;43).

### 6.3.3. Rôle des autres systèmes de neurotransmetteurs dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques.

La similitude clinique entre le syndrome malin des neuroleptiques avec d'autres syndromes hyperthermiques comme le syndrome sérotoninergique, le syndrome anticholinergique, le coup de chaleur et le delirium tremens, a fait que beaucoup de chercheurs pensent à une parenté physiopathologique entre ces diverses situations. D'autres neurotransmetteurs seraient impliqués seuls ou non dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques. Ajoutant une ou plusieurs nouvelles conditions de survenue du syndrome malin des neuroleptiques, ils expliqueraient aussi la rareté et l'existence de certains signes cliniques de ce syndrome (2 ;38).

#### 6.3.3.1. Déséquilibre de la balance noradrénaline / dopamine (2 ;11 ;84 ;172).

Le constat d'une très fréquente agitation précédant la survenue du syndrome malin des neuroleptiques (au moins dans 80 % des cas ), ainsi qu'une polymédication fréquente, a fait suggérer à certains chercheurs que cette réaction toxique médicamenteuse pouvait être la conséquence d'un excès relatif du taux de noradrénaline centrale par rapport au déficit de la transmission dopaminergique (11 ;172). Cette théorie s'appuie donc sur l'existence d'une hyperactivité du système nerveux sympathique attestée par des signes cliniques et par la

découverte d'une augmentation des taux de catécholamines urinaires et sériques (2 ;84). En outre, il existe de tableaux cliniques voisins pouvant être imputables à la prise de certains antidépresseurs (imipraminiques ou tricycliques notamment) et ce bien que ces agents n'affectent pas la transmission dopaminergique (11 ;172). Avec ces antidépresseurs, il y aurait augmentation de noradrénaline et donc du rapport noradrénaline / dopamine, alors que dans le syndrome malin des neuroleptiques, il y aurait baisse du taux de dopamine et donc une nouvelle augmentation du rapport noradrénaline / dopamine (172). Cette théorie serait aussi applicable au delirium tremens au cours duquel on observe aussi une symptomatologie correspondant à une hyperactivité du système nerveux sympathique et des taux de catécholamines urinaires et sériques (130).

Toutefois, dans le syndrome malin des neuroleptiques, on ne sait toujours pas si l'augmentation des taux de catécholamines sériques et urinaires est la résultante d'une hyperactivité du système nerveux central ou simplement due à la stimulation de la glande surrénale (84).

#### 6.3.3.2. Diminution concomitante de la dopamine et de la sérotonine (22 ;38 ;58).

Dans le liquide céphalo-rachidien, on a mis en évidence une réduction du taux d'acide 5-hydroxyindolacétique en même temps qu'une augmentation de l'acide homovanillique dans les cas de syndrome malin des neuroleptiques (38). Ce fait suggère une altération concomitante des systèmes dopaminergique et sérotoninergique expliquant peut-être la parenté entre ce syndrome et le syndrome sérotoninergique (22 ;38 ;58).

#### 6.3.3.3. Déséquilibre de la balance dopamine / GABA (6 ;126).

Certains ont observé au cours du syndrome malin des neuroleptiques, un déséquilibre relatif de la balance dopamine / GABA, ce constat expliquerait la relative efficacité des benzodiazépines dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques (6 ;126). Toutefois, comme le système GABAergique est impliqué et interagit avec de nombreux systèmes de neurotransmetteurs, dont les systèmes catécholaminergiques, ces conclusions sont très difficiles à étayer.

#### 6.3.3.4. Théorie du rebond cholinergique (7).

L'existence d'un certain nombre de syndromes hyperthermiques survenant au sevrage des neuroleptiques très similaires au syndrome malin des neuroleptiques suggère l'existence commune d'un rebond cholinergique. En fait, ici le système dopaminergique ne serait pas

altéré (du moins pas à la baisse) ; il y surviendrait plutôt un équivalent d'hyperactivité du système nerveux sympathique qui s'expliquerait par les propriétés anticholinergiques des neuroleptiques utilisés avant le sevrage. Il y aurait donc à nouveau un déséquilibre de la balance noradrénaline / dopamine (7).

#### 6.3.3.5. Déséquilibre du système glutaminergique (192).

Au cours du syndrome malin des neuroleptiques, il y aurait une augmentation relative de la transmission glutaminergique, et ce, en réponse au blocage dopaminergique. Il n'y a donc pas de nouvelle théorie sur le rôle physiopathologique du système glutaminergique dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques, mais plutôt une nouvelle base théorique pour les agents médicamenteux efficaces dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques. En effet, des antagonistes des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) du système glutaminergique seraient efficaces. Il s'agit de molécules comme l'amantadine et la mémantadine : molécules qui agiraient en s'opposant à l'excitation de la neurotransmission monoacide et qui auraient de plus, des propriétés hypothermiques et myorelaxantes centrales.

#### 6.3.4. Conclusions.

Si le rôle du blocage des récepteurs dopaminergiques D2 semble certain dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques, il semble que d'autres systèmes de neurotransmetteurs puissent aussi être mis en cause.

La théorie du déséquilibre de la balance noradrénaline / dopamine est très séduisante, car elle intègre très bien les modifications connues et acceptées du système dopaminergique, aux modifications observées dans le système noradrénergique. **Cette théorie est aussi intéressante du fait qu'elle inscrit le syndrome malin des neuroleptiques dans le cadre d'un syndrome hyperthermique plus général qui regrouperait aussi certains syndromes de sevrage dont celui aux benzodiazépines et le delirium tremens : situations pour lesquelles il semble exister une hyperactivité du système nerveux sympathique responsable d'une hypernoradrénergie.**

Il est aussi séduisant de penser que cette hyperactivité soit la cause déclenchante du syndrome malin des neuroleptiques ou plutôt l'explication de la rupture de l'équilibre précaire existant chez les patients recevant des neuroleptiques (équilibre des moyens physiologiques mis en balance contre le syndrome extrapyramidal et les troubles de la thermorégulation iatrogène).

Toutefois, l'une des fréquentes indications des neuroleptiques est justement les états d'agitation durant lesquels on peut penser qu'il existe aussi une hypernoradrénergie. Il serait donc paradoxal que le syndrome malin des neuroleptiques soit aussi rare, si l'agitation en était une cause déclenchante.

L'agitation ou l'hyperactivité du système nerveux sympathique ou encore l'hypernoradrénergie rencontrées ou précédant le syndrome malin des neuroleptiques ne seraient donc que la cause de l'utilisation des neuroleptiques et non pas la cause de survenue de cette complication iatrogène. Comme cela a déjà été expliqué plus haut, la réalité de l'hypernoradrénergie centrale reste difficile à appréhender, bien que l'impression du clinicien aille dans ce sens.

#### **6.4. Théorie des mécanismes moléculaires.**

Pour expliquer la survenue du syndrome malin des neuroleptiques, on a suggéré l'existence de mécanismes tels que des troubles de fonctionnement du système de messagers secondaires et des modifications de la sensibilité des récepteurs. L'agitation et la déshydratation qui précèdent souvent le syndrome malin des neuroleptiques sont associées à une diminution de la concentration intraneuronale du calcium. De telles modifications du calcium neuronal pourraient affecter tant l'activité de second messenger de l'AMP cyclique que celle de la phosphoinositide ; ces anomalies déclencheraient le syndrome malin des neuroleptiques (126).

Ainsi, des recherches récentes tentent d'expliquer la pathogénie du syndrome malin des neuroleptiques, par un dysfonctionnement moléculaire de la transmission dopaminergique centrale et neuromusculaire. La première fait intervenir l'AMP cyclique comme second messenger, la seconde principalement le calcium. Ces deux systèmes de seconds messagers interagiraient l'un sur l'autre et pourraient être altérés dans le syndrome malin des neuroleptiques. On observe en particulier qu'une diminution des concentrations calciques cellulaires pourrait être associée à une hyperthermie. Les neuroleptiques peuvent perturber le métabolisme cellulaire calcique et ce en agissant sur les canaux calciques, sur la calmoduline (une protéine qui participe à la régulation de l'AMP cyclique) et sur la répartition cellulaire du calcium.

D'autre part, une hypersensibilité - peut-être génétique de l'adénylcyclase (enzyme synthétisant l'AMP cyclique - a été décrite dans ces hyperthermies malignes (194). C'est aussi ce que suggèrent les troubles de l'homéostasie calcique musculaire présents chez certains sujets survivant à un syndrome malin des neuroleptiques (125). En outre, des

modifications des récepteurs associées à la psychose peuvent aussi déclencher le syndrome malin des neuroleptiques (58 ;126). On sait que de telles modifications existent au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 pour lesquels on a mis en évidence plusieurs anomalies : une fréquente mutation génétique , ainsi qu'une raréfaction du nombre qui pourrait être liée à une carence martiale observée dans 19 cas de syndrome malin des neuroleptiques sur 20 (27).

Il est encore trop tôt pour incorporer ces nouveaux éléments pour la compréhension du syndrome malin des neuroleptiques et notamment pour mieux appréhender les causes du déclenchement de ce syndrome iatrogène. Toutefois, ces faits et hypothèses soulignent la part importante d'une anomalie dans la transmission dopaminergique, particulièrement de type D2 dans cette approche physiopathologique.

## **6.5. Conclusion.**

Les récents progrès dans la physiopathologie ont permis de mieux comprendre les mécanismes aboutissant au syndrome malin des neuroleptiques, et ce, notamment grâce à une bonne connaissance des effets antagonistes dopaminergiques D2 des neuroleptiques et leurs conséquences sur la genèse de la contraction musculaire et des troubles de la thermorégulation dans la survenue de ce syndrome.

Toutefois, aucune théorie n'explique la raison pour laquelle ce syndrome reste aussi rare ; elle n'explique pas non plus ce qui distingue le patient sous neuroleptiques qui présente un syndrome extrapyramidal et des troubles de la thermorégulation, de celui qui développe un syndrome malin des neuroleptiques. Certains estiment que la seule différence entre ces deux types serait la sévérité du syndrome présenté (il y aurait donc des syndromes malins des neuroleptiques tronqués ou cliniquement peu symptomatiques). Cependant, cette théorie n'est pas admise par tous : aucun consensus n'existe d'ailleurs pour la physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques.

Le développement récent d'un modèle animal (chez le lapin) permettra peut-être de mieux éclairer ces zones d'ombre dans l'avenir (184).

## **7. TRAITEMENT.**

### **7.1. Approche thérapeutique.**

Le problème le plus difficile à résoudre dans le syndrome malin des neuroleptiques est celui du traitement rationnel. Puisque le syndrome malin des neuroleptiques est rare, il est impossible de réaliser une étude dans des conditions idéales – essai en double aveugle ou contre placebo. Par conséquent, il est difficile au clinicien d'essayer d'évaluer la maladie et

son traitement comme des objets de recherche. La méthode d'enquête la plus couramment utilisée pour le syndrome malin des neuroleptiques est l'analyse des cas de syndrome malin des neuroleptiques déjà publiés : l'analyse d'une série de cas (2 ;154 ;168 ;174). Dans une analyse d'une série de cas, les auteurs de l'enquête tentent d'identifier un ensemble étendu de cas de syndrome malin des neuroleptiques. Selon l'échantillon étudié, les cas de syndrome malin des neuroleptiques sont analysés et groupés de manière à mettre en évidence les différents aspects du syndrome malin des neuroleptiques. Dans les études, on utilise cette approche afin d'évaluer l'efficacité de tel ou tel traitement. Ainsi, des cas ont été étudiés et groupés selon leur traitement par bromocriptine, dantrolène, amantatine ou mesures symptomatiques seules (154 ;168 ;174).

Ces enquêtes sur séries de cas doivent être considérées avec beaucoup de précaution, du fait de l'importance des sources d'erreur (biais). Un important problème est celui de l'absence de critères unifiés pour le diagnostic. Ainsi, les enquêtes étendues sur séries de cas dans le syndrome malin des neuroleptiques varient de 67 cas (168) à 734 cas (154). Dans une enquête, on va utiliser des critères diagnostiques en vogue pour identifier les cas de syndrome malin des neuroleptiques (174). Dans une autre, seuls seront inclus les cas absolument compatibles avec le syndrome malin des neuroleptiques (168). Enfin, dans certaines études, il n'est fait aucune mention du mode de diagnostic (154).

Une autre difficulté est liée au type d'enquêtes que sont celles sur des séries de cas. Dans ces enquêtes, il n'existe pas de répartition randomisée des protocoles thérapeutiques. De plus, les motifs qui ont poussé à publier chaque cas individuel devraient être évalués.

Un certain nombre de facteurs limitant les échantillons ont été identifiés (168) :

- les cas les plus sévères sont plus susceptibles de recevoir un traitement en plus des mesures symptomatiques ;
- les cas associés à une bonne issue après traitement spécifique ont plus de chance d'être publiés que ceux associés à une issue moins bonne ;
- les cas les plus sévères sont souvent publiés ;
- les cas se présentant de manière très « classique » ou à l'opposée de façon très atypique sont aussi plus facilement rapportés ;
- l'année du traitement affecte l'issue du traitement, puisque le taux de mortalité du syndrome malin des neuroleptiques décline depuis plus de dix ans ;
- le type d'administration thérapeutique est variable selon les cas, logiquement l'approche thérapeutique aussi.

Ces facteurs montrent que les échantillons étudiés dans les séries de cas ne sont pas représentatifs.

Malgré chacun de ces obstacles, les médecins ont bien sur le désir d'utiliser des traitements que l'on pense spécifiques au syndrome malin des neuroleptiques, comme la bromocriptine, l'amantadine et le dantrolène. De plus, il est peu probable que ces agents soient plus délétères que les conséquences du syndrome malin des neuroleptiques ou qu'ils soient inefficaces. Enfin, la probabilité d'une issue fatale et toutes ses implications sur le plan médico-légal si aucun traitement n'a été tenté, encourage aussi beaucoup de médecins à utiliser les traitements spécifiques.

## 7.2. Mesures symptomatiques.

L'arrêt du médicament antipsychotique incriminé est le plus important pas du traitement (34 ;38 ;49 ;58). Bien que des succès aient été remportés dans certains cas, sans que soient arrêtés les neuroleptiques (154), la plupart des publications suggère que la poursuite des neuroleptiques entraîne une issue péjorative (154).

D'autres traitements doivent être administrés si besoin est. La réhydratation hydro-électrolytique, la réduction de la fièvre, les assistances cardiaque, respiratoire et / ou rénale sont couramment nécessaires (34 ;194). De même, les complications comme les pneumonies, les insuffisances rénales et la maladie thromboembolique doivent être prises en charge. L'hémodialyse peut être efficace en cas d'insuffisance rénale (68).

Le tableau n° 34 donne aussi un aperçu des méthodes de refroidissement utiles (118).

Tableau n° 34 : méthodes de refroidissement (118).

Refroidissement externe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immersion dans l'eau</li> <li>• Applications de paquets de glace</li> <li>• Couverture refroidissante</li> <li>• Ventilation d'air associée à une pulvérisation d'eau</li> </ul>
Refroidissement interne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavage gastrique</li> <li>• Irrigation rectale</li> <li>• Dialyse péritonéale</li> <li>• Circulation extra corporelle</li> </ul>

### 7.3. Traitements pharmacologiques.

Depuis quelques décennies, de nombreux traitements considérés comme étiologiques ont été proposés (2 ;30 ;44 ;58 ;194). Dans une étude de cas publiés dans la littérature, l'auteur a comparé les résultats obtenus de 115 cas (2) ; il en résulte un aperçu des substances utilisées et une estimation du résultat obtenu. Force est de constater que cette approche est éloignée d'une procédure d'essai clinique réellement fiable. Ces résultats sont néanmoins proposés dans le tableau n°35.

On gardera de cet aperçu une bonne impression pour le traitement par dantrolène ou par bromocriptine. Ce qui nous amène à discuter des deux voies thérapeutiques les mieux étudiées. En effet, il existe communément deux approches pharmacologiques du traitement du syndrome malin des neuroleptiques :

- celle des agonistes dopaminergiques et
- celle du dantrolène.

Tableau n°35 : Traitements pharmacologiques du syndrome malin des neuroleptiques et résultats (2).

Médicaments	Efficace	Inefficace	Incertain	Total
Dantrolène	15	5	0	20
Bromocriptine	10*	0	2	15
Lévodopa	4	2	0	6
Amantadine	5	4	2	11
Benzodiazépines	3**	3	7	21
Corticostéroïdes	0	2	2	4
Propranolol	2	0	1	3
Curare	2***	0	1	3
Naloxone	0	0	1	1

\* sans tenir compte de trois réponses partielles.

\*\* sans tenir compte de huit améliorations transitoires.

\*\*\* seulement efficace sur la rigidité.

Les agonistes dopaminergiques comme la bromocriptine et l'amantadine sont utilisées pour s'opposer au blocage présumé des récepteurs de la dopamine, responsable du tableau clinique du syndrome malin des neuroleptiques.

Le dantrolène est lui un relaxant du muscle strié utilisé pour traiter l'hyperthermie maligne per-anesthésique, une affection semblable dans sa présentation au syndrome malin des neuroleptiques (47 ;158 ;136). Le dantrolène diminuerait la rigidité par le biais d'un mécanisme inhibant la libération calcique du sarcolemme dans le cytosol du myocyte (76) ; de plus, il agirait peut être aussi sur l'hyperthermie. A noter toutefois un risque de survenue d'une hépatite médicamenteuse (154 ;194).

Des auteurs ont comparé les mesures symptomatiques et le traitement par bromocriptine et par dantrolène dans une enquête sur séries de cas, 67 cas de syndrome malin des neuroleptiques identifiés entre 1977 et 1987. Les cas étaient inclus dans l'étude s'ils explicitaient : âge, sexe, pathologie sous-jacente, signes et symptômes du syndrome malin des neuroleptiques, mode de traitement, ainsi que le temps de réponse (temps à partir duquel les symptômes disparaissaient) et le temps de guérison (temps pour lequel tous les signes du syndrome malin des neuroleptiques avaient disparu). 65 de ces cas étaient imputables aux antipsychotiques ou à la métoclopramide. L'origine des deux autres cas était l'arrêt soudain des agonistes dopaminergiques. Le temps de réponse moyen était de 6.8 jours pour les mesures symptomatiques seules, de 1.0 jour pour la bromocriptine, et de 1.7 jours pour le dantrolène (  $p < 0.0005$  pour les deux traitements comparés aux mesures symptomatiques seules - voir tableau n°35). Le temps de guérison moyen était de 15.8 jours pour les mesures symptomatiques seules, de 9.9 jours pour la bromocriptine, et de 9.0 jours pour le dantrolène ( $p < 0.1$  un résultat non significatif pour chacun des traitements comparé aux mesures symptomatiques seules – voir tableau n° 36).

Tableau n° 36 : Résultats de l'enquête comparative sur la réponse au traitement (168)

Traitement	Temps de réponse (jours)	Temps de guérison (jours)
Mesures symptomatiques seules	6.80 +/- 2.68 ( n = 5 )	15.75 +/- 8.48 ( n = 8 )
Bromocriptine	1.03 +/- 0.55* ( n = 15 )	9.86 +/- 10.75** ( n = 22 )
Dantrolène	1.72 +/- 1.15* ( n = 10 )	9.0 +/- 8.92*** ( n = 9 )

Note : l'échantillonnage est variable selon les groupes en fonction des détails consignés dans les publications originales.

\*  $p < 0.0005$  comparé aux mesures symptomatiques seules

\*\*  $p = 0.09$  comparé aux mesures symptomatiques seules

\*\*\*  $p = 0.07$  comparé aux mesures symptomatiques seules

Dans une enquête similaire (154), un total de 734 cas de syndrome malin des neuroleptiques a été identifié dans la littérature selon qu'ils avaient bénéficiés d'un traitement symptomatique seul ou de dantrolène, bromocriptine ou amantadine seule ou en association avec d'autres traitements spécifiques. Les auteurs voulaient « identifier chaque cas publié de syndrome malin des neuroleptiques » pour l'inclure dans l'enquête. Les critères de diagnostic du syndrome malin des neuroleptiques n'étaient pas précisés. Les trois indices d'efficacité thérapeutiques étaient les suivants :

- le taux de satisfaction du médecin (notion subjective d'amélioration selon l'opinion du médecin),
- le taux de rechute après arrêt du traitement spécifique et
- le taux de mortalité.

De ces trois indices, le taux de rechute après arrêt du traitement spécifique est le plus utile, car il dépend d'une mesure objective des effets du traitement spécifique (par exemple la réapparition de la fièvre ou de la rigidité). Le taux de satisfaction du médecin est peu utile du fait des biais incontrôlables de chaque cas publié (voir plus haut - approche thérapeutique). La comparaison des taux de mortalité selon le traitement, est elle aussi peu utile du fait que l'enquête comprend tous les cas de syndrome malin des neuroleptiques connus. Nombre des cas anciens n'ont pas bénéficié du même traitement que les cas plus récents, notamment depuis que l'identification et le traitement du syndrome malin des neuroleptiques sont mieux compris depuis 10-15 ans. En plus de ceci, les mesures symptomatiques ont probablement été perfectionnées dans le temps depuis la publication des premiers cas de syndrome malin des neuroleptiques. L'inclusion dans cette enquête de cas très anciens tend à faire croire que les mesures symptomatiques seules sont moins efficaces que les traitements spécifiques, alors que ceux-ci ont été seulement utilisés depuis une à deux décennies. Le tableau n° 37 résume les résultats observés dans cette analyse.

Dans une autre enquête sur la mortalité à partir de série de cas (174) ; avec les mesures symptomatiques, le taux de mortalité n'était pas différent (7/52, 13.5 %), de celui observé avec un traitement spécifique par bromocriptine, dantrolène ou amantadine seuls ou combinés (4/43, 9.3 %). Ces résultats suggèrent que le **traitement spécifique soit sans effet sur la mortalité**. Malheureusement, le peu de cas récents et les limites de ce genre d'investigation sur séries de cas rendent impossible toute conclusion.

Tableau n° 37 : Résultats de l'enquête comparative sur la réponse au traitement (154)

Traitement	Amélioration selon l'opinion des médecins	Taux de rechute après arrêt du traitement spécifique	Taux de mortalité
Amantadine	63 % ( n = 19 )	29 % ( n = 7 )	6 % ( n = 17 )*
Bromocriptine seule	94 % ( n = 54 )	18 % ( n = 17 )	8 % ( n = 51 )**
Dantrolène seul	79 % ( n = 58 )	6 % ( n = 35 )	9 % ( n = 58 )**
Mesures symptomatiques seules	Non approprié	Non approprié	21% ( n = 438 )

\* p = 0.23 comparé aux mesures symptomatiques seules

\*\* p < 0.05 comparé aux mesures symptomatiques seules

Il existe même une étude qui contredit la notion largement retenue selon laquelle le traitement spécifique est plus efficace que les mesures symptomatiques seules (154). Dans cette analyse sur 20 cas, la décision de n'employer que les mesures symptomatiques seules était prise par un prescripteur qui était bien familiarisé avec la littérature sur le traitement spécifique. Il n'y avait aucune répartition randomisée, ni étude en aveugle, ni protocole thérapeutique. La durée moyenne des symptômes du syndrome malin des neuroleptiques était de 6.8 jours (n = 12) dans le groupe des mesures symptomatiques seules, contre 9.9 jours pour le groupe ayant reçu en plus bromocriptine et / ou dantrolène (p < 0.05). Il existait une tendance à des maladies sous-jacentes plus graves dans le groupe ayant bénéficié d'un traitement spécifique. Les auteurs concluaient que le traitement spécifique était actuellement plus délétère pour ce qui est de l'évolution. Une autre interprétation serait de dire que la raison pour laquelle des patients ont reçu un traitement spécifique (bromocriptine et /ou dantrolène) est qu'ils semblaient plus malades ou parce qu'ils présentaient des tableaux de syndrome malin des neuroleptiques plus graves.

#### 7.4. Sismothérapie.

Deux enquêtes sur séries de cas étudiant l'efficacité de la sismothérapie dans le syndrome malin des neuroleptiques ont été publiées (154). La sismothérapie est utilisée dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques du fait de sa similitude avec la catatonie

létale aiguë et à cause des rares rapports sur l'effet spectaculaire de la sismothérapie dans la catatonie létale aiguë (38). Dans la première enquête (154), la sismothérapie semblait efficace sur 20 des 27 patients traités pour syndrome malin des neuroleptiques, et d'efficacité partielle pour trois autres. Deux patients de cette série ont développé des complications cardiovasculaires majeures durant la sismothérapie, un arrêt cardiaque et un passage en fibrillation ventriculaire. Il semble par ailleurs que les patients ayant un syndrome malin des neuroleptiques appartiennent à un groupe à risques de développer des problèmes cardiovasculaires pendant la sismothérapie (ces complications étant rares habituellement). Néanmoins, il est possible aussi que ces patients aient fait l'objet d'une publication, principalement à cause de la sévérité de leurs complications, un biais fréquent pour ce genre d'enquêtes. Dans la seconde étude (154), 24 des 29 cas se sont améliorés après sismothérapie. Trois de ces patients se sont rétablis malgré la poursuite du traitement antipsychotique. Par contre, pour les cinq non répondeurs, le traitement antipsychotique était aussi maintenu. Enfin, il est intéressant de noter que la maladie psychiatrique sous-jacente s'améliore aussi sous sismothérapie.

#### 7.5. Recommandations thérapeutiques.

La bromocriptine et le dantrolène sont les deux médicaments du traitement spécifique les plus largement utilisés pour traiter le syndrome malin des neuroleptiques (voir tableau n°38).

Tableau n° 38 : Comparaison entre la bromocriptine et le dantrolène

Médicament	Mécanisme d'action	Posologie	Coût	Effets indésirables
Bromocriptine	Agoniste dopaminergique	7.5 à 40 mg /jour en plusieurs prises	30 francs / jour	Psychose, hypotension, nausées
Dantrolène oral	Myorelaxant	4 à 8 mg/kg/jour en plusieurs prises	30 francs / jour	Hépatotoxicité
Dantrolène intraveineux	Myorelaxant	2 à 3 mg/kg/jour au début ( max. : 10 mg/kg/jour)	2500 francs /jour	Hépatotoxicité

C'est l'intérêt pour le patient qui conditionne le choix d'un de ces agents spécifiques. La bromocriptine est peu coûteuse dans sa voie *per os* et de part sa nature agoniste dopaminergique s'oppose directement aux effets des antipsychotiques. Toutefois de part cette même nature, elle fait décompenser les malades psychotiques. Le dantrolène peu coûteux aussi par voie orale est par contre très cher par voie injectable. La voie injectable devrait donc être réservée au patient incapable de prises orales et l'on devrait passer à la forme orale dès que possible. L'effet indésirable le plus sévère du dantrolène est son hépatotoxicité qui apparaît après une longue exposition à de fortes doses (194). Ceci est rarement un problème dans le syndrome malin des neuroleptiques. Il n'y a pas de différences d'efficacité entre la bromocriptine et le dantrolène *per os* ou injectable (154 ;168). De plus, il n'y a pas d'arguments pour dire que l'association d'un ou plusieurs médicaments spécifiques soit plus efficace (154). Ces associations sont seulement recommandées en cas d'insuffisance d'une molécule seule.

Des auteurs (38) ont suggéré que la sismothérapie soit l'alternative thérapeutique des cas pour lesquels la distinction entre la catatonie létale aiguë et le syndrome malin des neuroleptiques est impossible, mais aussi dans les cas pour lesquels les médicaments semblent inefficaces ou encore quand après résolution du syndrome malin des neuroleptiques, la réintroduction d'antipsychotiques paraît peu judicieuse, malgré l'état psychotique du patient.

#### **7.6. Réintroduction d'un traitement antipsychotique.**

Les données d'enquêtes rétrospectives sur série de cas suggèrent que les patients ayant un antécédent de syndrome malin des neuroleptiques aient 30 à 50 % de probabilité de récurrence si on réintroduit un traitement antipsychotique (154 ;181). Dans une de ces enquêtes (154), le laps de temps écoulé entre la guérison du syndrome malin des neuroleptiques et la réintroduction des neuroleptiques était lié aux rechutes. Le taux de rechute était de 63 % (7/11 patients) si l'antipsychotique était réintroduit dans les 5 jours après la guérison de l'épisode initial de syndrome malin des neuroleptiques. Ce taux de rechute descendait à 33% (10/33patients), si un délai de 5 jours était respecté, avant la réintroduction. On note avec intérêt que dans quatre des sept cas, l'antipsychotique réintroduit était le même que celui qui initialement avait entraîné le syndrome malin des neuroleptiques. De même, des auteurs ont observé un taux de rechute plus élevé quand la réintroduction survenait avant résolution complète des signes du syndrome malin des neuroleptiques (181). D'autres ont trouvé que ce taux de rechute passait de 30 à 15 % si un antipsychotique peu incisif était utilisé pour la

réintroduction. Toutefois, cela pourrait s'expliquer par l'utilisation de posologies moindres par rapport à celles utilisées pour les antipsychotiques très incisifs, et ce, du fait de l'existence d'effets indésirables cardio-vasculaires pour les antipsychotiques de potentiel moins important.

Dans une série de cas, 13 patients sur 15 ont reçu à nouveau des antipsychotiques avec succès (154). Notons toutefois le fait que 5 d'entre eux (33%) ont rechuté lors de la première réintroduction. La réintroduction était un succès, à chaque fois qu'un délai de deux semaines était respecté, entre le moment de la réintroduction et l'épisode de syndrome malin des neuroleptiques (34). De même, la réintroduction était plus souvent réussie quand des posologies moins fortes étaient utilisées (146 ;157). Un de ces patients a d'ailleurs suivi avec succès le protocole thérapeutique initialement responsable du syndrome malin des neuroleptiques. L'échantillon de cette enquête était toutefois trop faible pour que l'on puisse tirer des conclusions quant au pouvoir incisif des neuroleptiques réintroduits.

**Tableau n° 39 : Recommandations pour la réintroduction (154).**

- De nombreux patients ayant eu un syndrome malin des neuroleptiques doivent continuer de prendre des antipsychotiques. Les recommandations suivantes ont pour objectif de limiter les rechutes.
- Revoir l'indication des neuroleptiques.
- Attendre deux semaines après la guérison du syndrome malin des neuroleptiques avant réintroduction.
- Réintroduire un antipsychotique de classe chimique différente, voire de pouvoir incisif plus faible.
- Utiliser la posologie la plus faible possible. Augmenter cette posologie avec prudence.
- Avoir à l'esprit les traitements alternatifs que sont les benzodiazépines dans les situations d'agitation. Les benzodiazépines sont efficaces seules dans l'agitation et si elles sont combinées à un neuroleptique, la posologie de ce dernier peut être moindre.
- Eviter les neuroleptiques retard comme le décanoate d'halopéridol et le décanoate de fluphénazine, puisque les patients à antécédent de syndrome malin des neuroleptiques présentent un risque accru de rechute et que cette rechute pourrait durer près d'un mois si elle survenait avec un neuroleptique retard.

## 8. SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES ET TIAPRIDE.

Avant 1994, 25 cas de syndrome malin des neuroleptiques auraient été rapportés chez des patients recevant du tiapride, 16 de ces cas ont été décrits chez des patients recevant du tiapride par voie parentérale au décours de la phase aiguë du sevrage alcoolique (155). Dans cette situation, le syndrome malin des neuroleptiques est très grave, car outre sa létalité possible, il est très difficile à différencier du delirium tremens. L'issue favorable fut celle de la majorité de ces patients, 3 des 4 patients décédés recevaient en concomitance de la butyrophénone, ce qui complique l'interprétation de ces résultats.

Plusieurs de ces cas ont été publiés en partie (24) ou en totalité (55 ;60 ;70 ;98 ;152 ;182 ; 195). Le tableau n° 40 en résume les caractéristiques. Ici, on note que 14 des 17 cas rapportés sont apparus durant un delirium tremens et que 8 de ces 14 cas ne recevaient que du tiapride seul : trois patients recevant en plus du méprobamate (70 ;152), deux patients du dropéridol (24) et un patient du phénobarbital (182).

Le traitement pharmacologique conduit dans 12 des 17 cas comprenait du dantrolène seul dans 10 cas ( posologie de 1.5 à 10 mg/ kg/ jour), des benzodiazépines associées dans 1 cas(195) et de l'amantadine seule dans 1 cas (98). A noter qu'aucun décès n'est survenu parmi les cinq patients qui ne recevaient aucun traitement spécifique (24 ;70).

On remarque aussi un délai d'apparition habituel de 20 à 48 heures après l'initialisation du traitement par tiapride ; toutefois une réaction a eu lieu 30 minutes seulement après une injection d'une ampoule de tiapride (195).

Deux patients sur les 17 sont décédés (55 ;182)

**A cause de ces résultats, le fabricant recommande l'arrêt du tiapride devant l'apparition de toute hyperthermie durant le traitement par cette molécule (155).**

Tableau n°40 : Résumé des publications concernant 17 cas de syndrome malin des neuroleptiques au tiapride ( 24 ;55 ;60 ;70 ;98 ;152 ;182 ;195).

Références	Année	Sexe	Age	Affection traitée	Délai	Médications concomitantes	Traitement	Commentaire
24	Entre 1986 et 1993	F	53	Delirium tremens	?		Dantrolène	Survie
		F	47	Delirium tremens	?			Survie
		M	60	Delirium tremens	?			Survie
		F	40	Delirium tremens	?			Survie
		F	47	Delirium tremens	?	Dropéridol	Dantrolène	Survie
		M	28	Dépression	?		Dantrolène	Survie
		M	30	Delirium tremens	?		Dantrolène	Survie
		M	30	Delirium tremens	?	Dropéridol		Survie
		M	41	Delirium tremens	?		Dantrolène	Survie
55	1996 ?	M	45	Delirium tremens	48 h		Dantrolène	Tiapride 600mg /jour Décès
60	1989 ?	M	49	Delirium tremens	20h ?		Dantrolène 1.5 mg/ kg /jour	Tiapride 400 mg sur 12h puis 800 mg sur 8h Tétraplégie flasque pendant 15 jours, Survie
70	1986 ?	M	38	Delirium tremens	48 h	Méprobamate	Dantrolène 5 mg / kg / jour	Tiapride 2400mg / 48h IV, Survie
		M	47	Delirium tremens	2 jours	Méprobamate 2.4 g / 48 h d'abord, puis tiapride seul		Tiapride seul 800 mg / jour Convulsion, Survie
98	1981	F	51	Schizophrénie Oligophrénie	2-3 jours		Amantadine	Tiapride 200 mg / jour IM, Infection urinaire Survie
152	1986	M	40	Delirium tremens	2 jours	Méprobamate IM 1600 mg /jour d'abord, puis tiapride	Dantrolène 4 mg /kg /jour, Phénobarbital 200mg /jour	Tiapride associé 1200 mg / jour ; Tétraplégie flasque pendant 12 jours, Syndrome cérébelleux (atrophie cérébelleuse), Survie
182	1990 ?	M	39	Delirium tremens (24 <sup>ème</sup> heure), convulsions (30 <sup>ème</sup> heure)	42 h	Phénobarbital 150 mg / j à 30 <sup>ème</sup> heure	Dantrolène 10 mg / kg /jour	Tiapride 600 mg / j IV ; Décès à 77 <sup>ème</sup> heure
195	1994 ?	M	29	Syndrome post- Ponction lombaire	30 min		Dantrolène 150 mg / jour et benzodiazépines	Tiapride 100 mg IV : une seule ampoule, Survie

## 9. CONCLUSION.

Le syndrome malin des neuroleptiques est un effet indésirable rare mais potentiellement mortel de l'utilisation des antipsychotiques et des médications altérant la neurotransmission dopaminergique. Tous les neuroleptiques sont donc concernés, notamment le tiapride qui ne fait pas exception.

On le définit comme un trouble caractérisé par :

- une hyperthermie sévère
- une rigidité des muscles squelettiques en « tuyau de plomb » (extrapyramidale) responsable d'akinésie, de dyspnée et de troubles de la déglutition ainsi que d'une rhabdomyolyse
- un déséquilibre neurovégétatif (ou dysautonomie végétative) avec sueurs profuses, tachycardie, hypersialorrhée
- une fluctuation des niveaux de conscience et une mortalité élevée

Auxquels s'ajoutent :

- une leucocytose et
- une élévation du taux de créatine-phospho-kinase.

**Parmi les indications fréquentes des neuroleptiques, dont le tiapride, on note une part importante du traitement du sevrage alcoolique voire du delirium tremens, et ce, bien que cette indication ne soit pas validée.**

**Ces états pathologiques sont responsables d'agitation et de déshydratation, d'atteintes du système nerveux central et périphérique, d'une fragilisation fréquente du muscle squelettique. Ces maux sont perçus par de nombreux auteurs comme des facteurs de risque de survenue du syndrome malin des neuroleptiques.**

On note aussi avec beaucoup d'attention, la **difficulté clinique à établir une distinction** entre la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques et une forme sévère de delirium tremens. Une **théorie physiopathologique** regroupe même le syndrome de sevrage alcoolique et le syndrome malin des neuroleptiques. Il s'agirait dans les deux cas d'un trouble de la balance entre noradrénaline et dopamine. Ici, le syndrome malin des neuroleptiques se caractérise par une baisse de l'activité dopaminergique et le syndrome de sevrage alcoolique par une augmentation de l'activité noradrénergique. **Ces deux situations mènent chacune à une augmentation du rapport des activités Noradrénaline / Dopamine.** Si cette théorie

s'avérait exacte, cela renforcerait les *a priori* concernant l'usage des neuroleptiques dans le sevrage alcoolique. Toujours du point de vue physiopathologique, **la baisse de la concentration en fer sérique** commune aux deux syndromes jouerait un rôle dans la régulation des récepteurs dopaminergiques, une carence en fer entraînerait une diminution du nombre de ces récepteurs. On pourrait allonger encore la liste, un regard sur la figure n° 13 convainc néanmoins que **la responsabilité de l'alcoolisme chronique et du delirium tremens dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques peut être multiple.**

En conclusion ultime, de nombreuses recommandations ont été faites pour **prévenir la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques et en limiter l'intensité et la durée ; le tableau n° 41 les résume.**

Tableau n° 41 : Recommandations préventives du syndrome malin des neuroleptiques (35 ; 194):

- **Bien poser l'indication des neuroleptiques, s'y garder et en limiter l'utilisation.**
- **Etre prudent chez le sujet âgé, chez les patients à l'état général altéré (déshydratation ; myopathie...), chez ceux ayant des antécédents neurologiques ou d'atteinte cérébrale organique.**
- **Adapter progressivement la posologie et surveiller les effets secondaires.**
- **Ne pas prescrire de neuroleptique d'action prolongée en première intention, tester sa tolérance par la prescription préalable de sa forme orale si elle existe.**
- **Prendre en considération les conditions climatiques.**
- **Pas d'association avec des antiparkinsoniens de façon systématique.**
- **Surveiller méthodiquement la courbe de température (surveillance clinique vigilante) et arrêter l'administration du neuroleptique au moindre doute.**



**Chapitre V**  
**OBSERVATION PERSONNELLE**



## 1. ANAMNESE ET ANTECEDENTS.

Il s'agit d'un patient né le 3 mars 1956 (41 ans au moment du décès), ancien militaire de carrière, ayant séjourné dans plusieurs pays d'Afrique jusqu'en 1987 et présentant un éthylo-tabagisme majeur.

Il a été hospitalisé en novembre 1996 soit un peu moins d'un an plus tôt pour un épisode de tachyarythmie par fibrillation auriculaire contemporain d'une agitation aiguë après malaise avec perte de connaissance à domicile.

Durant cette hospitalisation, il développa un delirium tremens, inauguré par plusieurs crises épileptiques de type Grand Mal qui cédèrent sous Rivotril ®. L'électroencéphalogramme réalisé en phase postcritique, la journée suivante, était normal. Par ailleurs, le scanner cérébral montrait une légère atrophie cérébrale.

On notera que durant cette hospitalisation le patient ne semble pas avoir bénéficié d'un traitement par neuroleptique.

En outre, durant cette hospitalisation, ont été constatées une dermatose de type eczématiforme favorisée par l'alcoolisme ainsi qu'une diarrhée aiguë survenant dans le contexte d'un syndrome diarrhéique chronique non étiqueté.

Dix mois plus tard, le 25 septembre 1997, le patient est adressé au service des urgences du centre hospitalier général de Briey. Depuis huit jours, le patient était en phase de sevrage alcoolique, suite à une chute ayant entraîné une fracture et une immobilisation à domicile.

## 2. PRESENTATION CLINIQUE.

Dans la nuit du 25 au 26 septembre 1997, M. S.. se présente au service des urgences. L'examen clinique évoque alors un delirium tremens débutant ; le patient présente une agitation importante avec obnubilations, propos incohérents et désorientation temporo-spaciale. Ce tableau est confirmé par l'abstention alcoolique maintenue depuis huit jours (le patient étant immobilisé à domicile où il n'avait par coutume d'ingérer de l'alcool). La température corporelle est alors de 36.7 ° C, c'est-à-dire normale.

L'examen biologique pratiqué à l'entrée est résumé dans le tableau n° 42.

Tableau n° 42 : Examen biologique à l'admission (4 heures le 26/09/1997)

NATURE	RESULTATS	COMMENTAIRES
Leucocytes	8000 / ml	Nombre et formule normaux
Hématies (hémoglobine)	3850000/ ml (13.9 g %)	<b>Macrocytose</b>
D-Dimères *	0.25 mg/ l	Normaux
Ionogramme	Sodium = 138 mmol/l Potassium = 4.01 mmol/l Chlore = 102 mmol/l Calcium = 2.75 mmol/l Protéines = 78 g/l Albumine = 45 g/l Glycémie = 5.32 mmol/l (0.96g/l) Urée = 1.70 mmol/l Créatinine = 81 µmol/l	Normal Normal Normal Elevé Normales Normale Normale Basse Normale
Enzymes hépatiques	Bilirubine totale = 26 mmol/l Bilirubine directe = 5.4 mmol/l Transaminases SGOT = 112 UI/l Transaminases SGPT = 55 UI/l γGT = 713 UI/l Phosphatases alcalines	<b>Elevée</b> <b>Elevée</b> <b>Elevées</b> Normales <b>Très élevées</b> Normales
Alcoolémie	0.02 g/ l	Presque négative
Barbituriques **	< 3 mg/ l	Négatifs
Benzodiazépines ***	< 0.3 mg /l	Négatives

\* Dosage par agglutination de particules de latex.

\*\* Recherche qui correspond à un taux < à 3 mg /l de sécobarbital.

\*\*\* Recherche qui correspond à un taux < à 0.3 mg /l de diazépam.

On retiendra de ces chiffres la présence à l'admission d'une hépatite probablement alcoolique en voie de décompensation. Notons aussi la quasi-absence de toxiques sanguins (alcool, barbituriques et benzodiazépines ).

Le patient est alors adressé vers 4 heures du matin, au service de réanimation en raison du syndrome de sevrage alcoolique qui semble sévère. Le pouls est alors à 120 cycles / minute (l'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale), la pression artérielle systolique est mesurée à 150 mm de Hg.

Un traitement par réhydratation hydroélectrolytique (Plasmalyte ® à 5% 4 litres/ 24 heures) associé à du Tiapridal ® (tiapride) 1 ampoule de 100mg en intraveineux est prévue toutes les 4 heures, la première injection ayant été faite vers 5 heures du matin.

Vers 8 heures, la pression artérielle est notée à 180 / 90, le patient reste agité ce qui rend impossible la prise de température par le personnel soignant. A 9 heures, la deuxième ampoule de tiapride est injectée.

Vers 13 heures, on note une tachycardie à 171 cycles/ minutes à priori toujours sinusale ; le patient étant toujours agité, la posologie du tiapride est doublée (2 ampoules toutes les 4 heures) ; deux ampoules sont donc administrées.

Vers 16 heures, le patient reste toujours très agité, la température corporelle est alors relevée, elle est de 40.3° C. Parallèlement, il existe toujours une tachycardie variable s'inscrivant dans un écart de 150 à 170 cycles par minute, à priori toujours sinusale ; on mesure alors aussi une hypertension artérielle à 270 / 60. On débute alors une thérapie antihypertensive avec Loxen ® (nicardipine) à la posologie de 1.5 mg / heure

Le recueil des urines par sonde urinaire (depuis le matin) objective une oligurie de 300 millilitres sur près de 12 heures. Toutefois, outre l'agitation, le patient bien qu'étant d'une pâleur intense présente toujours une transpiration importante.

Apparaissent vers 16 heures 30 des mouvements cloniques chez un patient toujours très agité. La conscience semble alors perturbée et la respiration difficile ; la glycémie capillaire est mesurée à 1.07 g/l (soit environ 6 mmol/l). On évoque alors un état épileptique, il est alors décidé d'arrêter le tiapride et de débiter une sédation par benzodiazépines (Hypnovel ®, midazolam) à la dose de 1 mg / heure rapidement augmentée à 4 mg /heure avec un bolus de 15 mg nécessitant une ventilation assistée après mise en place d'une sonde d'intubation ; à ce traitement est associé un morphinique et une dose de curare visant une meilleure tolérance de l'assistance respiratoire et une bonne oxymétrie (qui jusque là était bonne, la saturation en oxygène du sang artériel étant de 98 à 99 %). A noter alors une baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (138 cycles/ minute) qui fait arrêter la perfusion de nicardipine. La température corporelle est alors redescendue à 39.5 ° C.

Une heure plus tard, le patient présente des troubles hémodynamiques avec hypotension artérielle (70 mm de Hg) et une tachycardie à 134 cycles / minute ; la pression veineuse centrale est alors mesurée à 100 mm de Hg et on note une anurie (prés de 30 millilitres depuis 4 heures) ; enfin, le patient est alors très pâle et sa température corporelle est alors à 41.3° C. Plusieurs prélèvements ont aussi été réalisés : hémocultures, ponction lombaire, gaz du sang, urocultures ; un scanner cérébral est prévu en urgence.

Vers 18 heures, malgré le remplissage hydroélectrolytique, un choc cardiogénique s'installe, nécessitant l'emploi de Dobutrex ® (dobutamine) à doses progressivement croissantes jusqu'à 48 mg/ heure (10 µg/ kg/ min), malgré la persistance d'une tachycardie constatée alors à 145 cycles / minute.

Vers 20 heures, la pression artérielle reste basse (70 mm de Hg), la tachycardie persiste (140 cycles / minutes), l'oxymétrie est bonne (98 % pour la saturation artérielle en oxygène), la température est à 41° C

Vers 21 heures, le patient présente brusquement un arrêt cardiovasculaire, la réanimation est alors poursuivie sans résultat pendant plus d'une demi-heure (massage cardiaque externe, administration d'adrénaline et alcalinisation massive). La température relevée au moment du décès était de 42° C.

Le scanner est alors réalisé, il ne décèle aucune anomalie ; il révèle l'absence d'hématome et la structure cérébrale est normale.

Les résultats des hémocultures et de la ponction lombaire sont les suivants :

- Hémocultures (réalisées vers 18 heures) : négatives
- Examen du liquide céphalorachidien (réalisé vers 20 heures) :
  - Aspect macroscopique des 3 tubes : Eau de roche.
  - Cytologie : leucocytes : 20 éléments /µl (20 mononucléaires) et hématies : 1 /µl.
  - Recherche d'antigènes solubles ( haemophilus influenzae B, streptococcus pneumoniae, neisseria meningitidis gr A, neisseria meningitidis gr B et escherichia coli K1, neisseria meningitidis gr C) : recherche négative.
  - Cultures stériles après 96 heures.
  - Protéïnorachie 0.47 g/l, glucorachie 5.07 mmol/l (0.91 g/l), chlorurorachie 128 mmol/l.

### 3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Plusieurs questions se posent quant au diagnostic du tableau clinique ayant entraîné le décès de ce patient.

Nous pouvons évoquer plusieurs étiologies :

- une infection généralisée (hépatite fulminante, méningite ...)
- un coma toxique ;
- certaines des complications de l'alcoolisme chronique ;
- le delirium tremens lui-même ;
- une hyperthermie maligne d'effort ;
- le syndrome malin des neuroleptiques.

On retiendra comme éléments diagnostiques de ce tableau :

- Sur le plan clinique :
  - une **hyperthermie** apparue en moins de **12 heures** rapidement supérieure à **40°C**,
  - une **agitation importante**,
  - une conscience altérée avec **syndrome confusionnel**, obnubilation et propos incohérents,
  - des troubles neurovégétatifs à type de **pâleur extrême, de sudation intense, difficultés respiratoires, labilité tensionnelle et tachycardie** (troubles du rythme non exclus) ;
  - coma après crises convulsives probables ;
- Au niveau des examens complémentaires :
  - **élévation des transaminases SGOT**, mais transaminases SGPT normales,
  - **élévation importante des  $\gamma$ GT**,
  - **élévation de la bilirubinémie totale et conjuguée**, mais phosphatases alcalines normales,
  - élévation de la calcémie,
  - numération formule normale outre la **macrocytose d'origine alcoolique** probable,
  - **D-Dimères normaux**, ce qui exclut une maladie thromboembolique,
  - **absence de toxiques** tels l'alcool, les barbituriques et les benzodiazépines,
  - **scanner cérébral normal**,
  - **hémocultures négatives**,

- **culture du liquide céphalorachidien négative**, toutefois présence de quelques lymphocytes (20 / $\mu$ l).

### 3.1. Etiologies infectieuses.

Les résultats de la ponction lombaire et les hémocultures semblent exclure une septicémie et une méningite bactérienne fulminante.

D'un autre côté, les anomalies biologiques constatées au niveau de la fonction hépatique peuvent aller dans le sens d'une **hépatite fulminante ou encore d'un accès palustre** (séjour prolongé en Afrique). Toutefois, le contexte éthylique chronique explique aussi très bien ces anomalies, tandis que l'agitation extrême s'oppose à la stupeur habituelle de ces malades et la négativité de la recherche des D-Dimères va dans le sens d'une absence de syndrome inflammatoire.

### 3.2. Coma d'origine toxique (23).

Peu de comas toxiques s'accompagnent d'hyperthermie, il s'agit principalement d'intoxication par les salicylés, d'abus de cocaïne, d'amphétamines et d'autres drogues ; la plupart de ces toxiques génèrent une hyperthermie par augmentation de l'activité musculaire (175). Le sevrage en hypnotique ainsi que l'ivresse aiguë peuvent aussi provoquer des comas responsables d'hyperthermies, soit par l'agitation qu'il occasionne, soit par les troubles du comportement qu'ils induisent, notamment en laissant les sujets atteints se mettre dans des situations où la thermolyse est peu efficace (189).

Dans notre observation, certains toxiques habituels ont été éliminés, il n'y avait pas non plus d'ivresse ; l'anamnèse ne permet toutefois pas de savoir si le sujet était en sevrage pour les benzodiazépines.

Arrêtons-nous aussi quelques instants sur le syndrome anticholinergique central (35 ;190 ;194). Son tableau est voisin du **syndrome malin des neuroleptiques** comportant des signes anti-cholinergiques centraux comme l'hyperthermie, la confusion, l'agitation, les hallucinations, le délire, la tachycardie et parfois des convulsions ; il s'y associe en plus plusieurs signes périphériques d'empoisonnement à l'atropine, comportant une mydriase, une **peau sèche**, une sécheresse buccale, une rétention d'urine et **une agitation qui s'oppose à l'akinésie (supposée)** du syndrome malin des neuroleptiques et permettent avec l'anamnèse de faire le diagnostic dans les formes mineures. Ce syndrome peut aussi faire partie des effets indésirables liés aux neuroleptiques (1 ;119).

Dans notre observation, bien que l'agitation soit présente, plutôt que l'akinésie, l'hypersudation remplaçait la sécheresse cutanée assez caractéristique du syndrome anticholinergique ; en outre, l'anurie observée n'était pas atropinique, mais rénale, le sondage urinaire n'ayant pas levé d'obstacle sphinctérien ou prostatique. Ajoutons encore que le tiapride n'aurait pas de propriétés anticholinergiques (il génère des hypotensions orthostatiques mais elles seraient d'origine **adrénoalytique  $\alpha$ -1**) ; la sécheresse cutanée n'est pas décrite dans ses effets indésirables, ni d'ailleurs le syndrome anticholinergique central (104 ;155 ;179).

### 3.3. Complications de l'alcoolisme chronique.

Parmi les complications de l'alcoolisme chronique, plusieurs sont susceptibles de conduire à un tableau de coma avec hyperthermie :

- l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.
- la rhabdomyolyse alcoolique aiguë.
- les crises d'épilepsies liées à l'alcoolisme.

#### 3.3.1. Encéphalopathie de Gayet-Wernicke (110 ;123 ;139 ).

Elle se caractérise habituellement par la survenue aiguë de troubles de la vigilance, rarement un coma, plus souvent une apathie et une hypersomnie avec confusion mentale. Le diagnostic se fait sur l'observation de la triade clinique :

- ataxie
- atteinte oculomotrice
- état mental anormal.

Mais ce tableau clinique n'est présent que dans un tiers des cas (139). Notons que cette encéphalite n'est pas connue pour engendrer une hyperthermie. Toutefois, plusieurs publications font état d'une thermolabilité présente dans cette maladie, thermolabilité entraînant des hypothermies en ambiance froide et des hyperthermies en ambiance chaude (26 ;110 ;123). Cette thermolabilité serait liée à des troubles des fonctions hypothalamiques, responsables de la thermorégulation, la victime devenant un organisme poïkilotherme (175).

**L'absence de supplémentation vitaminique**, notamment en thiamine (vitamine B1), dans la prise en charge de notre patient, évoque l'éventualité d'un tel tableau qui aurait été précipité par la perfusion de solutés glucosés. Notre observation n'est certes pas très précise ; toutefois l'agitation importante de notre patient semble exclure une encéphalite de Gayet-

Wernicke. Notons de plus que les conditions climatiques nécessaires à une hyperthermie par thermolabilité n'étaient pas réunies, le service de réanimation étant climatisé, il n'y régnait ni une température excessive, ni une hygrométrie importante. On retiendra néanmoins que la carence probable de notre patient en thiamine a peut-être contribué à l'existence de troubles de la régulation thermique (26).

### 3.3.2. Rhabdomyolyse alcoolique aiguë.

La rhabdomyolyse alcoolique aiguë s'observe surtout chez l'alcoolique chronique où l'effet toxique direct de l'alcool s'ajoute à la myopathie chronique et à d'autres déficits hydroélectrolytiques eux aussi délétères pour le myocyte (27 ;75 ;140 ;185). La contracture observée durant cette rhabdomyolyse peut être responsable d'une hyperthermie et ce, par hypermétabolisme (les contractions musculaires étant capables de multiplier par 20 la thermogénèse), l'hyperthermie entraînant à son tour une rhabdomyolyse...(12 ;118 ;175 ;189). On retient que cette rhabdomyolyse est liée à une prise massive d'alcool précédant de peu l'atteinte musculaire. Notons encore que la fragilité musculaire liée à une myopathie alcoolique chronique est commune à de nombreux éthyliques chroniques ; cependant bien que le rôle d'une telle myopathie ait été évoqué dans la survenue d'une rhabdomyolyse (en dehors d'une intoxication aiguë), il n'a jamais été prouvé (26). En fait, si on peut exclure un tableau de rhabdomyolyse alcoolique aiguë isolé, il est probable que la myopathie alcoolique chronique était présente chez notre patient et celle-ci a probablement contribué à l'aggravation et à la précipitation du tableau clinique avec son issue fatale.

### 3.3.3. Epilepsie alcoolique.

Les antécédents de notre patient comportent un delirium tremens inauguré par plusieurs crises de type Grand Mal en 1996 ; à cette époque le scanner cérébral a mis en évidence une atrophie cérébrale, laquelle est courante dans l'épilepsie alcoolique (127). Notons que notre patient a peut être présenté une ou plusieurs crises durant son dernier sevrage alcoolique, le médecin réanimateur ayant jugé alors préférable d'arrêter les injections de tiapride pour administrer une benzodiazépine (Hypnovel ®). Ces crises convulsives sont aussi la cause d'une augmentation du métabolisme musculaire avec contracture possible et en conséquence une hyperthermie (175 ;189). Toutefois dans notre observation, l'hyperthermie était déjà présente au moment de la survenue possible de ces crises ; le rôle principale de l'épilepsie alcoolique peut donc être écarté, bien que là aussi, comme pour la carence en thiamine et la myopathie alcoolique, il s'agisse probablement d'un facteur aggravant.

### **3.4. Hyperthermie maligne d'effort.**

L'hyperthermie maligne d'effort est un syndrome d'apparition brutale, déclenché par un effort musculaire intense et prolongé en ambiance chaude et humide, chez des sujets en pleine santé (69). Il s'agit en fait d'une hyperthermie consécutive à des contractions musculaires importantes, et ce, dans une ambiance thermique et hygrométrique rendant la thermolyse inefficace (sudation et vasodilatation inefficace et /ou déshydratation rendant la sudation rare). Nous avons déjà discuté de ce second point avec la carence en thiamine et nous rappelons que le service de réanimation où le patient a été pris en charge bénéficiait d'une climatisation excluant donc une baisse de la thermolyse ; par contre, l'agitation de notre patient a, à coup sûr, provoqué une augmentation de la thermogenèse induite par l'hypermétabolisme musculaire.

En outre, l'hyperthermie maligne d'effort se présente en général dans le cadre d'une déshydratation qui exclut les sueurs abondantes présentes chez notre patient. La rigidité apparaît aussi suite à l'hyperthermie et non l'inverse, notre observation n'est toutefois pas assez précise pour indiquer si une rigidité était présente chez notre patient (35 ;78 ;94).

### **3.5. Delirium tremens.**

L'hyperthermie est fréquemment décrite au cours du delirium tremens (21 ;26). Elle est fréquemment indépendante d'une surinfection survenant souvent lors du delirium tremens. Notre cas survient chez un patient en cours de sevrage alcoolique, le tableau clinique présenté est celui d'un delirium tremens sévère ; ici, l'indice de Cushman (21 ;169) est coté à au moins 15 pour un maximum de 21, alors qu'un score de 10 / 21 imposerait pour tout syndrome de sevrage alcoolique un transfert en unité de soins intensifs (121 ;169). La question en suspens est la suivante : ce delirium tremens a-t-il été à l'origine de l'hyperthermie observée ? La réponse à cette question est impossible.

On pourrait certes répondre par l'affirmative, en prenant pour argument que le syndrome malin des neuroleptiques est un diagnostic d'exclusion ; ce serait aussi rejeter tous les autres cas de syndrome malin des neuroleptiques survenus au cours d'un delirium tremens (24 ;55 ;60 ;70 ;152 ;182).

### **3.6. Syndrome malin des neuroleptiques.**

**Nous discuterons de ce diagnostic au chapitre suivant («discussion »)**



**Chapitre VI**  
**DISCUSSION**



## 1. INTRODUCTION.

Notre observation nous pousse à nous poser plusieurs questions qui vont faire l'objet de ce chapitre. Bien sur, notre but n'est pas d'y répondre de façon catégorique : cela n'est pas possible et ce pour plusieurs raisons : le recueil de données pour notre observation n'a pas été suffisamment précis, ce qui rend le diagnostic imprécis ; de plus, la situation clinique rencontrée est elle même source d'incertitudes, aucune définition consensuelle n'existant pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome malin des neuroleptiques.

Ces incertitudes sont l'intérêt de cette discussion. Des situations similaires peuvent être rencontrées chaque jour par de nombreux médecins dans le cadre hospitalier ou en ambulatoire.

Nous allons donc ensemble apporter des éléments de réponses à plusieurs questions :

- **Notre observation est-elle celle d'un syndrome malin des neuroleptiques ?**
- **Quelle est l'utilité des neuroleptiques et du tiapride dans la phase aiguë du sevrage alcoolique ?**
- **Comment mieux reconnaître et prendre en charge le syndrome malin des neuroleptiques dans la situation du sevrage alcoolique ?**

## 2. S'AGIT-IL D'UN SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES ?

Rappelons à nouveau qu'aucune définition consensuelle n'existe pour établir le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques. Plusieurs échelles de critères diagnostiques ont été proposées pour poser ce diagnostic. Cependant, **ces échelles ne concordent pas entre elles** (34 ;38 ;78 ;82).

Précisons aussi que le syndrome malin des neuroleptiques est habituellement un diagnostic d'exclusion. Ce seul argument pourrait suffire à rendre inutile la question à laquelle nous essayons de répondre ; effectivement, notre observation fut faite dans un contexte de delirium tremens pour lequel les mêmes éléments cliniques sont décrits. Toutefois, comme cela a déjà été dit plus haut, **négliger cette question, ce serait aussi rejeter en bloc tous les autres cas de syndrome malin des neuroleptiques survenus au cours d'un delirium tremens** (24 ;55 ;60 ;70 ;152 ;182).

Avons-nous donc affaire à une observation de syndrome malin des neuroleptiques ? Pour tenter une réponse, nous allons analyser notre observation au regard des différentes échelles de diagnostic utilisées.

Le tableau n° 43 décrits les critères proposés par Levenson en 1985 (82).

Tableau n° 43 : Critères diagnostiques (originaux) du syndrome malin des neuroleptiques selon Levenson (22 ;82)

Un syndrome malin des neuroleptiques est certain si :

- A) Il est chronologiquement compatible avec l'histoire clinique
- B) Le tableau clinique comporte 3 critères majeurs, ou 2 critères majeurs + 4 critères mineurs :
  - Critères majeurs : Hyperthermie , Hypertonie et /ou Elévation du taux de créatine-phospho-kinase
  - Critères mineurs :tachycardie, altération de la conscience, modification de la pression artérielle, hypersudation, tachypnee et / ou leucocytose.

Cette première échelle semble exclure notre cas, car seule l'hyperthermie a été constatée. Toutefois, par la suite, cette échelle a été modifiée : le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques devenant probable s'il existe 2 critères majeurs et 2 mineurs **ou 1 critère majeur et 4 mineurs. Or, en plus de l'hyperthermie (critère majeur), on a observé chez notre patient : une tachycardie, des sueurs profuses, une pression artérielle anormale et une altération de la conscience, soit un critère majeur et quatre critères mineurs. D'après Levenson, le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est donc probable ou possible.**

La tableau n°44 quant à lui montre les critères proposées par Addonizio en 1986 (82). Là encore les critères originaux excluent notre cas ; par contre, le syndrome malin des neuroleptiques devient probable avec pour critère majeur l'hyperthermie et pour critères mineurs la tachycardie, la confusion et l'hypertension artérielle. Notre tableau est bien sûr apparu en moins de 48 heures.

Tableau n° 44 : Critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques selon Addonizio (82).

Critères majeurs		Critères mineurs	
Symptômes extrapyramidaux (rigidité et tremblements), Fièvre >99°F(37,2°C)		Pouls > 100 /min, Confusion, Incontinence, Leucocytose (> 10800/ mm <sup>3</sup> ), HTA (>150/100) Créatine-phospho-kinase élevée (> 83 u/l)	
<b>Critères diagnostiques originaux</b>	2 majeurs & 3 mineurs dans un délai de 48 h	<b>Critères diagnostiques modifiés (syndrome malin des neuroleptiques probable)</b>	2 majeurs & 1 mineur en 48 h ou 1 majeur & 3 mineurs en 48 h

Le tableau n° 45 nous propose une autre échelle, celle de Pope (82) datant aussi de 1986.

Tableau n° 45 : Critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques proposés par Pope (82).

Critères majeurs		Critères mineurs	
Fièvre >99,4°F (soit 37,4°C).  <b>Symptômes extrapyramidaux importants ( au moins deux de cette liste )</b> : rigidité en 'tuyau de plomb', 'roue dentée' très prononcée, sialorrhée, crises oculogyres, rétrocolis, opisthotonos, trismus, mouvements choreïformes, dyskinésies, festinations, posture en flexion extension  <b>Troubles neurovégétatifs ( au moins deux de cette liste )</b> : TAD >19mmHg par rapport à la normale, tachycardie > 29c/min par rapport à la normale, tachypnée > 24 c/ min, sueurs profuses, incontinence		Conscience troublée (délire, mutisme, stupeur ou coma ), Leucocytose >15000/mm <sup>3</sup> , Créatine-phospho-kinase > 300 UI	
<b>Critères diagnostiques précis</b>	3 majeurs	<b>Critères diagnostiques de probabilité</b>	2 majeurs & 1 mineur

Ici à nouveau, **le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est probable ou possible**, avec deux critères majeurs (hyperthermie et troubles neurovégétatifs) et un critère mineur (troubles de la conscience).

Enfin, en 1993 Carrof proposait une échelle de critères (voir tableau n° 31) (38). **Parmi ces critères, la rigidité musculaire était requise ; or notre observation n'est pas assez précise pour confirmer la présence ou l'absence de ce signe clinique.**

**Au total, dans notre observation, le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques semble possible.**

Bien que le taux de créatine-phospho-kinase n'ait pas été dosé, il est fort probable au vue de l'agitation, puis de l'importance de l'hyperthermie que notre patient ait présenté un certain **degré de rhabdomyolyse** ; celle-ci est en effet **commune au delirium tremens**, notamment dans les formes sévères (156 ;175 ;189). **Ainsi, une élévation du taux de créatine-phospho-kinase aurait vraisemblablement été retrouvée, si on avait eu le temps de la rechercher.**

Autre point, on peut observer **la brièveté inhabituelle du délai précédant l'apparition de l'hyperthermie**, l'apparition après la première injection de tiapride (environ 12 heures), la moyenne étant de 2 à 7 jours (2), (de 20 à 48 heures pour le tiapride (55 ;60 ;70 ;98 ;152 ;182 ;195)).

Toutefois, un cas de syndrome malin des neuroleptiques a été décrit pour lequel le syndrome a débuté trente minutes seulement après l'injection d'une seule ampoule de tiapride (195) ; de plus, on note que 17 % des cas de syndrome malin des neuroleptiques surviennent le premier jour (2).

**Ainsi, le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques semble probable pour notre observation ; on retiendra toutefois l'absence de certains signes considérées comme importants dans le diagnostic : l'élévation du taux de créatine-phospho-kinase et surtout la rigidité de type extrapyramidale.**

### 3. UTILITE DES NEUROLEPTIQUES OU DU TIAPRIDE DANS LE DELIRIUM TREMENS ?

Considérant l'issue fatale fréquente des cas de syndrome malin des neuroleptiques, on peut légitimement se demander si les neuroleptiques en général et le tiapride en particulier ont leur place dans le traitement du delirium tremens.

Jusqu'à récemment, le tiapride a fait partie de l'arsenal thérapeutique habituel dans la prise en charge de la phase aiguë du sevrage alcoolique, voire du delirium tremens. Cette molécule semblait intéressante non pour ses vertus sédatives, mais pour **ses propriétés anxiolytiques aussi puissantes que celles de certaines benzodiazépines dans plusieurs études (25 ;179)**. N'oublions pas que les autres molécules neuroleptiques sont habituellement utilisées dans la prise en charge de l'agitation et des hallucinations du delirium tremens, donc pour leur **activité antidélirante et sédative** et non pour des propriétés anxiolytiques (104 ;120 ;124). Enfin, le potentiel épiléptogène des neuroleptiques en général et du tiapride en particulier n'est pas à négliger dans cette situation, les crises épiléptiques au sevrage étant fréquentes (124 ;155 ;179)

Plusieurs études ont donc été menées dans le but d'évaluer le tiapride face à d'autres médicaments (155). On retiendra de ces études que **le tiapride a démontré son efficacité durant la phase aiguë du sevrage alcoolique** ; toutefois, les nombreuses faiblesses méthodologiques limitent l'interprétation de ces résultats. De plus, la posologie optimale du tiapride n'a pas été établie clairement pour la prise en charge du delirium tremens et reste donc à préciser dans des études ultérieures (155). Si cela était, on ne confirmerait que l'intérêt du tiapride dans la prévention de l'angoisse du sevrage (activité anxiolytique) alors que **le trépied thérapeutique dans le delirium tremens actuel repose aussi sur la prévention des crises convulsives et sur celle des hallucinations**.

Il convient aussi de rappeler que **malgré l'utilisation courante du tiapride dans la prise en charge du delirium tremens, cette molécule n'a jamais fait l'objet d'une validation dans cette indication et ne devrait pas être utilisée dans cette situation**, l'halopéridol resterait donc en théorie le neuroleptique de choix en cas d'agitation chez l'alcoolique en sevrage (8). Notons cependant que paradoxalement le dictionnaire VIDAL ® 2000 explique que le tiapride est indiqué « dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique [dans les cas particuliers du delirium et du pré delirium selon la partie 'posologie'] ou chez le sujet âgé. » Il s'agit là en fait **d'une méprise fréquente entre «Autorisation de Mise sur le Marché pour**

**une indication » et indication dûment établie.** Le fait qu'une molécule soit autorisée dans une indication précise ne signifie en rien qu'elle ait fait ses preuves pour cette même indication!

On comprend donc que selon l'ANDEM, les différentes utilisations des neuroleptiques pour des indications comme l'agitation ou l'anxiété du delirium tremens ou toutes celles autres que dans le traitement de la psychose (9) :

- « ne reposent **pas sur des études dûment validées** ;
- ne sont que **des indications de deuxième ou troisième intention**  
(par ex., les troubles obsessionnels-compulsifs doivent être traités en priorité par des antidépresseurs et une ou plusieurs techniques psychothérapeutiques (cognitives, comportementales ou autres);  
les états durables d'impulsivité ou d'agressivité doivent d'abord être traités par des thymorégulateurs;  
les états fonctionnels somatoformes par les diverses médications anxiolytiques, voire par des antidépresseurs ou encore par des méthodes non médicamenteuses;  
les insomnies par des hypnotiques non neuroleptiques, en respectant les règles de prescription de ces produits;  
les algies par des antalgiques spécifiques, etc.);
- ne doivent, par conséquent, être **utilisées qu'en cas d'échec des médications appropriées et pour de courtes périodes**, faisant l'objet de fréquentes réévaluations cliniques de leur utilité réelle et du rapport risques / bénéfices de la poursuite de leur prescription;
- elles doivent être **accompagnées d'une surveillance minutieuse des effets secondaires et des éléments prodromiques des incidents et accidents des neuroleptiques**, ainsi que d'une mise en garde préalable du malade au sujet de ces **effets secondaires, incidents et accidents**;
- ne doivent pas, à priori, lorsqu'elles sont pratiquées, constituer des **cures prolongées**, c'est-à-dire dépasser les quatre à huit semaines sauf lors d'indications exceptionnelles (par exemple certains troubles obsessionnels invalidants ou certains états dangereux pour soi-même ou pour autrui, apparaissant chez des patients psychopathes, déficients mentaux ou alcooliques). »

De plus, les recommandations françaises actuelles pour la prise en charge du sevrage alcoolique (8) (ainsi que les recommandations américaines (129)) admettent que les neuroleptiques, ou du moins certains, réduisent la sévérité du sevrage, mais ils sont moins efficaces que les benzodiazépines dans la prévention du delirium tremens et des crises convulsives du sevrage.

En conséquence, si les neuroleptiques peuvent être utilisés dans le syndrome de sevrage alcoolique, ils doivent être associés aux benzodiazépines, mais ne jamais être administrés en première intention et en monothérapie (129).

#### **4. LE SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES DANS LA SITUATION DU SEVRAGE ALCOLIQUE.**

La similitude des tableaux cliniques entre delirium tremens et syndrome malin des neuroleptiques est suffisamment importante et troublante pour que des chercheurs aient émis une hypothèse physiopathologique commune : celle du déséquilibre de la balance Noradrénaline / Dopamine (voir physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques chapitre IV partie 6). Quelle que soit la véracité d'une telle théorie, elle a pour mérite de souligner la parenté clinique et peut-être physiopathologique de ces deux états.

Rappelons quelques unes de ces similitudes :

- état confusionnel, coma, troubles du comportement ;
- troubles neurovégétatifs (tachycardie, hypertension artérielle et sudation importante pouvant mener à une déshydratation rapide (thermolyse réduite)) ;
- troubles de la thermorégulation centrale : régulation inefficace par atteinte de différents neurotransmetteurs ;
- augmentation de la thermogénèse musculaire (tremblements, agitation, hypertonie) ;
- rhabdomyolyse fréquente (avec atteinte préférentielles des fibres musculaires de type II b).

Parmi les signes clinique, on notera aussi l'existence dans le delirium tremens, d'une possible hypertonie oppositionnelle, devenant extrapyramidale selon l'évolution, hypertonie qui peut parfaitement mimer la rigidité extrapyramidale du syndrome malin des neuroleptiques (120). Ce constat est important, car la présence d'une rigidité de type extrapyramidale serait le seul signe permettant de distinguer syndrome malin des

**neuroleptiques et delirium tremens. Donc, la seule différence tangible entre les tableaux de delirium tremens et de syndrome malin des neuroleptiques semble être la prescription ou non de neuroleptiques.**

**Un flou nosologique existe entre ces deux tableaux.** Ajoutons que les situations de sevrage alcoolique augmentent aussi le risque d'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques et ceci du fait de l'existence fréquente de déshydratation, de fragilité musculaire (myopathie alcoolique chronique) et d'atteintes cérébrales fonctionnelles et organiques au cours de la phase aiguë du sevrage. Le diagnostic et la prise en charge du syndrome malin des neuroleptiques au cours d'un delirium tremens est donc très difficile, voire impossible à appréhender.

Certains objecteront peut être que les cas de syndrome malin des neuroleptiques au tiapride et durant un delirium tremens restent tout de même très rares (moins de 20 cas de syndrome malin des neuroleptiques décrits avec le tiapride, alors que le delirium tremens toucherait 4 % des alcooliques).

**En fait, il est impossible d'en connaître le nombre exact et ce, pour au moins deux raisons :**

- on a aucune certitude sur le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques dans ces cas (diagnostic d'élimination) ;
- de nombreux cas de syndrome malin des neuroleptiques pourraient être confondus avec des cas de delirium tremens.

Ces arguments et ceux du sous-chapitre précédent montrent donc **qu'il semble peu judicieux voire dangereux d'utiliser les neuroleptiques et le tiapride dans les situations de sevrage alcoolique.**

## **5. RECOMMANDATIONS ET REFLEXIONS.**

Si nous revenons sur les recommandations faites pour prévenir la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques (voir tableau n° 41), plusieurs remarques peuvent être faites à propos de notre observation, mais aussi à l'intention de tous les patients en phase aiguë de sevrage alcoolique.

**Il est recommandé de bien poser l'indication des neuroleptiques.** Or le delirium tremens n'est pas une indication des neuroleptiques en général ; nous l'avons déjà précisé ; seul l'halopéridol pourrait être utilisé en cas d'agitation importante, et ce, sous couvert d'un

traitement anxiolytique et anticonvulsivant suffisant. Le tiapride quant à lui n'est pas indiqué dans le delirium tremens.

Une autre recommandation est **d'être prudent chez le sujet âgé : chez les patients à l'état général altéré (déshydratation ; myopathie...), chez ceux ayant des antécédents neurologiques ou d'atteinte cérébrale organique**. Force est de constater que la prudence est donc de mise pour tout alcoolique en cours de sevrage ; il s'agit en effet de patients fréquemment déshydratés, porteur pour beaucoup d'une myopathie alcoolique qui pourrait fragiliser la cellule musculaire striée. Enfin, la carence en thiamine possible chez notre patient (non supplémenté et recevant des solutés glucosés), un certain degré d'atrophie cérébrale, un état convulsif probable, tous ces facteurs étaient plus ou moins susceptibles de précipiter ou d'aggraver un syndrome malin des neuroleptiques.

Une dernière recommandation conseillait **de surveiller systématiquement la courbe de température (surveillance clinique vigilante) et arrêter l'administration du neuroleptique au moindre doute**. Or, on a pu remarquer la difficulté pour l'équipe soignante de faire ce type de relevé chez un patient très agité, chez lequel la mise en place d'une sonde thermique avait été impossible. Certes, d'autres moyens existent actuellement pour une prise thermique très rapide et réalisable même en cas de d'agitation extrême (la prise de température auriculaire par exemple). Autre point, la fréquente hyperthermie rencontrée dans les syndromes de sevrage alcoolique devrait elle aussi souvent contre-indiquer l'usage des neuroleptiques.

Enfin, une mise en garde est faite dans le dictionnaire VIDAL © 2000 à propos du tiapride : « En cas d'hyperthermie, il est impératif de suspendre le tiapride. Cette hyperthermie pouvant être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire). **Les signes de dysfonctionnement végétatif tels que sudation et instabilité artérielle (sic) peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer par conséquent des signes d'appel précoces** ».

Selon cette mise en garde, les troubles neurovégétatifs que sont la sudation et l'instabilité tensionnelle sont des signes d'appel, signes donc dont il faut tenir compte pour éventuellement arrêter l'administration du tiapride. Ici encore, il paraît difficile d'utiliser cette molécule dans les situations de sevrage alcoolique si l'on tient compte de ces mises en garde.

On pourra évidemment objecter, qu'une fièvre modéré ou non et que les troubles neurovégétatifs de faible ou forte intensité ne sont pas nécessairement le signe d'un début de

syndrome malin des neuroleptiques. Cela est d'autant plus vrai que ces signes existent fréquemment dans le sevrage alcoolique, sans que les neuroleptiques soient présents.

**C'est le flou nosologique qui rend la situation du sevrage alcoolique risqué ; effectivement en pratique, il peut être impossible de distinguer le delirium tremens du syndrome malin des neuroleptiques. Comment savoir si l'on peut utiliser un neuroleptique sans risque et à quel moment en arrêter l'administration en cas d'aggravation du tableau ?**

Un dernier point sur lequel nous pouvons réfléchir est lié à la rareté des cas de syndrome malin des neuroleptiques. Plusieurs difficultés en résultent :

- celle du diagnostic ou plutôt de la reconnaissance de ce tableau par les équipes soignantes. S'ajoutant au flou nosologique rencontré en cas de delirium tremens, cette difficulté entraîne probablement une sous-estimation diagnostique et donc une mauvaise prise en charge de cette situation par les équipes médicales ;
- celle du traitement du syndrome malin des neuroleptiques. Bien que non validé, il semble que l'utilisation du dantrolène et /ou de la bromocriptine apporte une réponse thérapeutique spécifique à ce syndrome. Or ces produits ne sont pas toujours d'accès faciles hormis peut-être dans les blocs opératoires où le dantrolène doit être stocké en prévention d'un cas d'hyperthermie maligne per-anesthésique.

## 6. CONCLUSION.

Le syndrome malin des neuroleptiques reste un tableau rare et mal connu pour beaucoup de prescripteurs ; notre observation n'a pas pour objectif d'ajouter un autre cas à la liste des observations publiées. Sa précision rend d'ailleurs le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques discutable même si celui-ci est possible.

Notre objectif était plutôt de rappeler que les situations de sevrage alcoolique sont propices à la survenue et à l'aggravation du syndrome malin des neuroleptiques. En outre, le flou nosologique ou diagnostique existant entre ces deux syndromes entraîne vraisemblablement l'absence de diagnostic et donc de traitement approprié de nombreux cas de syndrome malin des neuroleptiques.

Nous avons aussi été surpris du paradoxe existant entre la fréquente prescription du tiapride dans le cadre de la prévention ou du traitement du delirium tremens et l'absence de validation réelle de cette molécule dans cette indication. Ce paradoxe doit nous inciter à une meilleure vigilance ainsi qu'à une plus grande critique quant aux conséquences de nos choix thérapeutiques.

Ces dernières années de nombreux efforts ont été faits pour uniformiser les bonnes pratiques médicales. Notre travail en a d'ailleurs fait l'écho pour ce qui est de la prescription des neuroleptiques (9) et de la prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique (8).

Gageons qu'à l'avenir, de telles recommandations éviteront de nombreuses situations morbides ou mortelles. C'est là un des vœux de notre exercice médical : celui de promouvoir un art qui améliore la santé et la vie de ceux qui se confient en nous.



# **TABLE DES MATIERES**



	<b>Pages</b>
<b>Chapitre I : TROUBLES DE LA REGULATION THERMIQUE</b>	27
<b>1. PHYSIOLOGIE DE LA REGULATION THERMIQUE.</b>	29
<b>1.1. Introduction.</b>	29
<b>1.2. Mécanismes de la thermogénèse.</b>	29
1.2.1. <u>Moyens de l'augmentation de la production de chaleur.</u>	30
1.2.1.1. Exagération du métabolisme de base.	30
1.2.1.2. Frisson thermique.	30
1.2.1.3. Thermogénèse sans travail musculaire.	31
1.2.2. <u>Moyens de limitation des pertes de chaleur.</u>	32
<b>1.3. Mécanismes de la thermolyse.</b>	32
1.3.1. <u>Introduction.</u>	32
1.3.2. <u>Thermolyse par vasodilatation.</u>	33
1.3.3. <u>Thermolyse par sudation.</u>	33
<b>1.4. Récapitulatif des moyens de la thermorégulation : Figure n°1.</b>	34
<b>1.5. Système de contrôle.</b>	35
1.5.1. <u>Introduction.</u>	35
1.5.2. <u>Entrées.</u>	35
1.5.2.1. Thermorécepteurs cutanés.	35
1.5.2.2. Thermorécepteurs centraux.	35
1.5.3. <u>Sorties.</u>	36
1.5.3.1. Contrôle du frisson thermique.	36
1.5.3.2. Contrôle de la réaction sudorale et vasodilatatrice.	36
1.5.3.3. Contrôle de la thermogénèse liée à la graisse brune.	36
1.5.3.4. Contrôle de la vasoconstriction.	37
1.5.4. <u>Centres de contrôle.</u>	37
1.5.5. <u>Récapitulatif du contrôle de la thermorégulation : Figure n° 2 .</u>	38
<b>1.6. Conclusion.</b>	39
<b>2. TROUBLES ET PATHOLOGIES DE LA THERMOREGULATION.</b>	40
<b>2.1. Physiopathologie des troubles de la thermorégulation.</b>	40
2.1.1. <u>Quelques précisions ou définitions.</u>	40
2.1.1.1. Hypothermie.	40
2.1.1.2. Hyperthermie.	40
2.1.1.3. Fièvre.	40

2.1.1.4.	Coup de chaleur.	40
2.1.1.5.	Hyperthermie maligne.	41
2.1.2.	<u>Fièvre et hyperthermie.</u>	41
2.1.3.	<u>Mécanismes de l'hyperthermie.</u>	42
2.1.3.1.	Thermogenèse accrue.	42
2.1.3.2.	Thermolyse diminuée.	42
2.1.3.3.	Thermorégulation défaillante.	42
2.1.4.	<u>Conséquences des troubles hyperthermiques de la thermorégulation.</u>	43
	Tableau n°1 : Conséquences de l'hyperthermie.	43
<b>2.2.</b>	<b>Troubles de la thermorégulation iatrogènes responsables d'hyperthermie.</b>	44
2.2.1.	<u>Introduction.</u>	44
2.2.2.	<u>Hyperthermies iatrogènes par augmentation de la thermogenèse.</u>	44
	Tableau n° 2 : Troubles de la thermogenèse liée à l'hypermétabolisme.	45
2.2.3.	<u>Hyperthermies iatrogènes par défaillance de la thermorégulation centrale.</u>	45
	Tableau n° 3 : Troubles de la thermorégulations associé aux médicaments.	46
2.2.4.	<u>Conclusion.</u>	46
<b>2.3.</b>	<b>Maladies et syndromes rencontrés dans les troubles de la thermorégulation.</b>	46
2.3.1.	<u>Introduction et présentation générale.</u>	46
	Tableau n°4 : Liste des principales affections responsables d'hyperthermie.	47
2.3.2.	<u>Présentation de quelques maladies et syndromes rencontrés dans l'hyperthermie.</u>	48
2.3.2.1.	Hyperthermie et Coma ;	48
2.3.2.2.	Intoxication à l'ecstasy.	49
2.3.2.3.	Syndrome anticholinergique central.	49
2.3.2.4.	Syndrome sérotoninergique.	50
	Tableau n°5: Critères diagnostiques proposées pour le syndrome sérotoninergique.	51
2.3.2.5.	Hyperthermie maligne per-anesthésique.	52
2.3.2.6.	Coup de chaleur classique et l'hyperthermie maligne d'effort.	54
	Tableau n°6 : Caractéristiques des deux formes de coup de chaleur.	55
2.3.2.7.	Catatonie létale aiguë de Stauder.	56

	<b>Pages</b>
<b>3. CONCLUSIONS.</b>	57
<b>Chapitre II : NEUROLEPTIQUES, TIAPRIDE ET LEURS EFFETS INDESIRABLES.</b>	59
<b>1. INTRODUCTION.</b>	61
<b>2. HISTORIQUE.</b>	62
<b>3. DEFINITIONS ET MODE D’ACTION.</b>	63
<b>3.1. Neuroleptiques.</b>	63
<b>3.2. Structure des neuroleptiques.</b>	64
Figure n° 3 : Structure générale des neuroleptiques.	65
<b>3.3. Neuroleptiques « masqués ».</b>	65
Tableau n° 7 : Neuroleptiques retrouvés dans certaines spécialités pharmacologiques.	66
<b>3.4. Mode d’action des neuroleptiques.</b>	66
3.4.1. <u>Introduction.</u>	66
3.4.2. <u>Effets sur les systèmes dopaminergiques.</u>	67
3.4.3. <u>Effets sur les autres systèmes de neurotransmission.</u>	69
3.4.4. <u>Classes chimiques et effets sur les systèmes de neurotransmission.</u>	70
Tableau n°8 : Affinité de quelques neuroleptiques pour les récepteurs.	71
Tableau n°9 : Effets des neuroleptiques sur les différents récepteurs cérébraux.	71
<b>4. CLASSIFICATIONS.</b>	72
<b>4.1. Classification des neuroleptiques selon leur structure chimique.</b>	72
Tableau n° 10 : Différents neuroleptiques selon leurs classes.	72
<b>4.2. Classification des neuroleptiques selon leur mode d’action neurochimique.</b>	73
<b>4.3. Classifications des neuroleptiques selon leurs effets cliniques ou thérapeutiques.</b>	73
4.3.1. <u>Classification de Delay et Deniker</u>	73
Figure n° 4 : Classification de Delay et Deniker.	74
4.3.2. <u>Classification bi-axiale de Deniker et Ginestet.</u>	75
Figure n° 5 : Classification bi-axiale de Deniker et Ginestet.	75
4.3.3. <u>Classification de Bobon ( étoile de liège).</u>	76
Figure n° 6 : Classification de Bobon.	76

	<b>Pages</b>
4.3.4. <u>Classification bipolaire de Petit et Colonna.</u>	77
Figure n° 7 : Classification bipolaire de Petit et Colonna.	77
<b>5. PHARMACOCINETIQUE DES NEUROLEPTIQUES.</b>	<b>77</b>
<b>5.1. Résorption.</b>	<b>77</b>
<b>5.2. Distribution.</b>	<b>77</b>
<b>5.3. Métabolisme, métabolites actifs et inactifs.</b>	<b>78</b>
<b>5.4. Paramètres pharmacocinétiques.</b>	<b>78</b>
<b>5.5. Modifications pharmacocinétiques selon l'âge et l'état physiologique.</b>	<b>78</b>
<b>5.6. Interactions médicamenteuses.</b>	<b>79</b>
<b>6. EFFETS THERAPEUTIQUES ET INDICATIONS.</b>	<b>79</b>
<b>6.1. Triade thérapeutique des neuroleptiques.</b>	<b>79</b>
6.1.1. <u>Action sédatrice.</u>	80
6.1.2. <u>Action productive ou antidépressive.</u>	80
6.1.3. <u>Action désinhibitrice.</u>	81
<b>6.2. Chronologie des effets cliniques des neuroleptiques.</b>	<b>81</b>
6.2.1. <u>Effets précoces des neuroleptiques.</u>	81
6.2.2. <u>Effets des neuroleptiques à long terme.</u>	82
Tableau n° 11 : Evolution dans le temps des effets psychologiques des neuroleptiques.	82
<b>6.3. Indications.</b>	<b>83</b>
Tableau n° 12 : Indications des neuroleptiques actuellement pratiquées en France.	83
<b>7. CONTRE-INDICATIONS.</b>	<b>85</b>
<b>7.1. Contre-indications absolue.</b>	<b>85</b>
<b>7.2. Contre-indications relatives.</b>	<b>85</b>
<b>7.3. Précautions d'emploi.</b>	<b>85</b>
<b>8. EFFETS INDESIRABLES ET INCIDENTS.</b>	<b>86</b>
<b>8.1. Généralités.</b>	<b>86</b>
Tableau n° 13 : Effets secondaires des neuroleptiques et neurotransmetteurs en cause.	86
Tableau n° 14 : Effets secondaires, accidents et incidents des neuroleptiques.	87
<b>8.2. Syndrome extrapyramidal précoce secondaire aux neuroleptiques.</b>	<b>88</b>
8.2.1. <u>Dyskinésies et dystonies aiguës.</u>	88
8.2.2. <u>Syndrome parkinsonien post-neuroleptique.</u>	89

	<b>Pages</b>
8.2.3. <u>Syndrome hyperkinétique.</u>	90
<b>8.3. Syndrome extrapyramidal tardif.</b>	90
<b>9. CAS PARTICULIER DU TIAPRIDE.</b>	91
<b>9.1. Propriétés pharmacologiques du tiapride.</b>	91
9.1.1. <u>Propriétés pharmacodynamiques.</u>	91
Figure n° 8 : Structure biochimique générale des benzamides et structure du tiapride.	91
9.1.2. <u>Propriétés pharmacocinétiques.</u>	94
<b>9.2. Effets indésirables, mise en garde et précautions d'emploi.</b>	94
<b>9.3. Indications et posologies.</b>	97
<b>Chapitre III : MALADIE ALCOOLIQUE ET SYNDROME DE SEVRAGE ALCOOLIQUE.</b>	99
<b>1. INTRODUCTION ET DEFINITIONS.</b>	101
<b>1.1. Introduction.</b>	101
<b>1.2. Définitions.</b>	102
1.2.1. <u>Alcoolisme.</u>	102
1.2.2. <u>Sevrage alcoolique.</u>	102
1.2.3. <u>Syndrome de sevrage.</u>	102
1.2.4. <u>Alcoolodépendance.</u>	102
1.2.5. <u>Alcoolisation compulsive et intermittente.</u>	103
1.2.6. <u>Abus d'alcool.</u>	103
1.2.7. <u>Sevrage et alcoolodépendance.</u>	103
<b>2. MALADIES DE L'ALCOOLISME.</b>	104
<b>2.1. Conséquences et effets de l'alcool sur le système nerveux central.</b>	104
2.1.1. <u>Introduction.</u>	104
Tableau n° 15 : Maladies somatiques du système nerveux dues à l'alcool.	104
2.1.2. <u>Physiopathologies des atteintes nerveuses liées à l'alcool.</u>	105
2.1.2.1. Effets de l'alcoolisation aiguë sur les neurotransmetteurs.	105
2.1.2.1.1. Système cholinergique.	105
2.1.2.1.2. Systèmes aminergiques.	106
2.1.2.1.3. Système GABAergique.	106
2.1.2.1.4. Neuropeptides.	106

2.1.2.1.5.	Acides aminés excitateurs.	106
2.1.2.1.6.	Conclusion.	107
2.1.2.2.	Effets de l'alcoolisation chronique sur les neurotransmetteurs.	107
2.1.2.3.	Physiopathologie des complications neurologiques.	107
2.1.3.	<u>Complications neurologiques imputables à l'alcool.</u>	108
2.1.3.1.	Complications par action prépondérante directe de l'alcool.	108
2.1.3.2.	Complications par syndrome carenciel prépondérant.	108
2.1.3.2.1.	Encéphalopathie de Gayet-Wernicke et syndrome de Korsakoff.	108
2.1.3.2.1.1.	Encéphalopathie de Gayet-Wernicke.	108
2.1.3.2.1.2.	Syndrome de Korsakoff.	110
2.1.3.2.2.	Encéphalopathie pellagreuse.	110
2.1.3.2.3.	Carence en folates.	110
2.1.3.2.4.	Carence en vitamine B12.	110
2.1.3.2.5.	Carence en vitamine A.	111
2.1.3.3.	Complications par phénomène mixte.	111
2.1.3.3.1.	Encéphalopathie de Marchiafava-Bignami.	111
2.1.3.3.2.	Myélinolyse centrale du pont.	111
2.1.3.4.	Complications métaboliques.	112
2.1.3.4.1.	Encéphalopathie porto-cave.	112
2.1.3.4.2.	Coma hépatique terminal.	112
2.1.3.5.	Effets de l'alcool sur le système nerveux autonome.	113
2.1.3.5.1.	Alcoolisation aiguë.	113
2.1.3.5.2.	Alcoolisation chronique.	113
2.1.3.6.	Autres complications neurologiques de l'alcoolisme.	113
2.1.3.6.1.	Alcool et amnésie aiguë.	113
2.1.3.6.2.	Alcool et sommeil.	113
2.1.3.6.3.	Alcool et mouvements anormaux.	113
2.1.3.6.4.	Alcool et accidents vasculaires cérébraux.	114
<b>2.2.</b>	<b>Conséquences et effets de l'alcool sur le muscle squelettique.</b>	<b>114</b>
2.2.1.	<u>Rappels sur la contraction musculaire et la cellule musculaire squelettique.</u>	114
2.2.1.1.	Animation du dispositif mécanique.	114
	Figure n° 9 : Organisation d'un sarcomère.	116

	<b>Pages</b>
2.2.1.2. Cycle de la contraction musculaire.	116
Tableau n° 16 : Cycle des ponts Myosine-Actine du mouvement musculaire élémentaire.	117
2.2.1.3. Alimentation énergétique du système.	118
2.2.1.4. Synapse neuromusculaire.	119
2.2.1.5. Mécanismes de l'homéostasie calcique du myocyte.	120
2.2.2. <u>Rhabdomyolyses et l'alcool.</u>	120
2.2.2.1. Introduction.	120
2.2.2.2. Etiologie des rhabdomyolyses.	121
Tableau n° 17 : Principales causes de rhabdomyolyse.	121
2.2.2.3. Physiopathologie.	123
2.2.2.4. Conclusions.	124
2.2.3. <u>Myopathie alcoolique chronique.</u>	124
<b>2.3. Epilepsie alcoolique.</b>	<b>125</b>
2.3.1. <u>Introduction.</u>	125
2.3.2. <u>Epidémiologie.</u>	126
2.3.2.1. Alcool : facteur de risques des premières crises.	126
2.3.2.2. Alcool : facteur de risque de crise.	126
2.3.2.3. Risque de crise et le risque d'épilepsie chez le malade de l'alcool.	127
2.3.3. <u>Situations cliniques rencontrées et diagnostic différentiel.</u>	127
2.3.3.1. Généralités.	127
2.3.3.2. Crises et l'intoxication aiguë.	128
2.3.3.3. Crises de sevrage alcoolique.	128
2.3.3.4. Epilepsie alcoolique.	129
2.3.4. <u>Traitement.</u>	130
2.3.5. <u>Conclusions.</u>	130
<b>3. CAS PARTICULIER DU SEVRAGE ALCOOLIQUE ET DU DELIRIUM TREMENS.</b>	<b>131</b>
<b>3.1. Introduction.</b>	<b>131</b>
<b>3.2. Physiopathologie du sevrage alcoolique.</b>	<b>131</b>
3.2.1. <u>Mécanisme d'adaptation structurelle des membranes neuronales.</u>	131
3.2.2. <u>Mécanismes d'adaptations fonctionnelle des neurotransmetteurs.</u>	132
3.2.2.1. Activations des systèmes excitateurs.	132

	<b>Pages</b>
3.2.2.2. Mise en veille des systèmes inhibiteurs.	133
3.2.3. <u>Conclusion.</u>	133
<b>3.3. Epidémiologie.</b>	133
<b>3.4. Présentation clinique et paraclinique.</b>	134
3.4.1. <u>Clinique.</u>	134
3.4.2. <u>Examens complémentaires.</u>	136
3.4.2.1. Biologie.	136
Tableau n° 18 : Biologie dans 31 cas de delirium tremens.	136
3.4.2.2. Imagerie.	137
<b>3.5. Evaluation et formes cliniques.</b>	137
Tableau n° 19 : Index de gravité du sevrage : indice de Cushman.	137
<b>3.6. Traitements et prise en charge.</b>	138
3.6.1. <u>Modalités du sevrage.</u>	138
3.6.1.1. Lieux de soins.	138
3.6.1.1.1. Sevrage ambulatoire.	138
3.6.1.1.2. Sevrage institutionnel.	139
3.6.1.1.3. Traitement préventif par benzodiazépines.	139
3.6.1.2. Prise en charge psychosociale.	140
3.6.1.3. Traitements médicamenteux.	140
3.6.1.3.1. Psychotropes.	140
3.6.1.3.1.1. Benzodiazépines.	140
3.6.1.3.1.2. Autres psychotropes.	141
3.6.1.3.2. Traitements associés.	141
Figure n° 10 : Algorithme décisionnel de prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique selon l'indice de Cushman.	143
3.6.2. <u>Prise en charge du delirium tremens.</u>	144
3.6.2.1. Traitement symptomatique.	144
3.6.2.2. Benzodiazépines.	144
3.6.2.3. Neuroleptiques.	144
3.6.2.4. Barbituriques.	144
<b>3.7. Place des neuroleptique et du tiapride dans la prise en charge du sevrage alcoolique et du delirium tremens.</b>	145
3.7.1. <u>Neuroleptiques en général.</u>	145

	<b>Pages</b>
3.7.2. <u>Tiapride.</u>	146
Tableau n° 20 : Résumé des études comparatives sur le tiapride durant la phase aiguë du sevrage.	147
3.7.3. <u>Recommandations.</u>	149
<b>4. CONCLUSIONS.</b>	<b>149</b>
<b>Chapitre IV : SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES.</b>	<b>151</b>
<b>1. INTRODUCTION.</b>	<b>153</b>
<b>1.1. Généralités.</b>	<b>153</b>
<b>1.2. Historique.</b>	<b>153</b>
<b>1.3. Définitions.</b>	<b>155</b>
<b>2. ETIOLOGIE, INCIDENCE, PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE.</b>	<b>155</b>
<b>2.1. Etiologie.</b>	<b>155</b>
2.1.1. <u>Neuroleptiques en cause.</u>	156
2.1.2. <u>Agonistes dopaminergiques.</u>	156
2.1.3. <u>Autres agents mis en cause.</u>	156
<b>2.2. Incidence et prévalence.</b>	<b>157</b>
<b>2.3. Facteurs de risque.</b>	<b>159</b>
2.3.1. <u>Nombre de neuroleptiques utilisés</u>	159
2.3.2. <u>Posologie des antipsychotiques et agitation psychomotrice.</u>	160
2.3.3. <u>Pouvoir antipsychotique.</u>	160
Tableau n° 21 : Médicaments impliqués dans des cas de syndrome malin des neuroleptiques avant 1987 dans la littérature anglaise.	161
Tableau n° 22 : Neuroleptiques impliqués dans des cas de syndrome malin des neuroleptiques de 1986 à 1993 dans la littérature française.	161
2.3.4. <u>Neuroleptiques retard.</u>	162
2.3.5. <u>Médications concomitances.</u>	162
2.3.6. <u>Prédisposition génétique.</u>	162
2.3.7. <u>Ambiance thermique externe.</u>	162
2.3.8. <u>Hyperthermie maligne per-anesthésique.</u>	162
2.3.9. <u>Sexe.</u>	163
2.3.10. <u>Âge.</u>	163

Figure n° 11 : Répartition de l'âge dans le syndrome malin des neuroleptiques.	164
2.3.11. <u>Pathologies sous-jacentes.</u>	164
Tableau n° 23 : Diagnostic psychiatrique primitif.	164
2.3.12. <u>Antécédent de syndrome malin des neuroleptiques.</u>	165
<b>3. FORMES CLINIQUES.</b>	165
<b>3.1. Présentation habituelle.</b>	165
3.1.1. <u>Signes cliniques.</u>	165
Tableau n° 24 : Prévalence des signes cliniques dans le syndrome malin des neuroleptiques.	166
Tableau n° 25 : signes cliniques retrouvés dans le syndrome malin des neuroleptiques.	166
3.1.1.1. Rigidité.	167
3.1.1.2. Fièvre.	167
3.1.1.3. Troubles cognitifs.	167
3.1.1.4. Troubles végétatifs.	168
3.1.2. <u>Signes biologiques.</u>	168
Tableau n° 26 : prévalence des anomalies biologiques dans le syndrome malin des neuroleptiques.	168
3.1.2.1. élévation du taux de créatine-phospho-kinase.	169
3.1.2.2. Leucocytose.	169
3.1.3. <u>Autres examens complémentaires.</u>	170
<b>3.2. Formes atypiques.</b>	170
<b>3.3. Evolution.</b>	171
Tableau n° 27 : Délai d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques après le début du traitement par neuroleptiques.	171
Figure n° 12 : Délai d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques après le début du traitement par neuroleptiques.	171
Tableau n° 28 : Temps de guérison du syndrome malin des neuroleptiques avec ou sans arrêt des neuroleptiques.	172
<b>3.4. Complications.</b>	172
Tableau n° 29 : Complications du syndrome malin des neuroleptiques.	173
<b>4. CRITERES DIAGNOSTIQUES.</b>	173
Tableau n° 30 : Grilles de critères diagnostiques d'inclusions du syndrome malin	174

des neuroleptiques.	
Tableau n° 31 : Critères diagnostiques proposées pour le syndrome malin des neuroleptiques.	175
Tableau n° 32 : Critères diagnostiques selon Carrof ( 1993).	175
<b>5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.</b>	176
Tableau n° 33 : Diagnostic différentiel dans le syndrome malin des neuroleptiques.	176
<b>5.1. Infections.</b>	176
<b>5.2. Catatonie létale aiguë.</b>	177
<b>5.3. Syndrome sérotoninergique.</b>	177
<b>5.4. Hyperthermie maligne per-anesthésique.</b>	178
<b>5.5. Coup de chaleur et hyperthermie maligne d'effort.</b>	178
<b>5.6. Syndromes de sevrage.</b>	178
<b>5.7. Intoxications médicamenteuses.</b>	179
<b>5.8. Syndrome anticholinergique.</b>	179
<b>6. PHYSIOPATHOLOGIE.</b>	180
<b>6.1. Introduction.</b>	180
<b>6.2. Théorie des mécanismes physiologiques.</b>	180
6.2.1. <u>Généralités.</u>	180
6.2.2. <u>Mécanismes de la contracture musculaire.</u>	180
6.2.2.1. Hypothèses du mécanisme périphérique ou musculaire.	180
6.2.2.2. Hypothèse des mécanismes centraux.	181
6.2.2.3. De la contracture à la rhabdomyolyse.	182
6.2.3. <u>Mécanismes de l'hyperthermie.</u>	182
6.2.3.1. Généralités.	182
6.2.3.2. Mécanismes de la thermogenèse accrue.	183
6.2.3.3. Mécanismes de l'altération de la thermolyse.	183
6.2.3.4. Mécanismes des troubles de la thermorégulation.	184
6.2.4. <u>Synthèse des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome malin des neuroleptiques.</u>	185
Figure n° 13 : Mécanismes physiopathologiques en jeu dans le syndrome malin des neuroleptiques.	185
<b>6.3. Théories des mécanismes cellulaires.</b>	186

6.3.1.	<u>Généralités.</u>	186
6.3.2.	<u>Rôle du blocage dopaminergique dans le syndrome malin des neuroleptiques.</u>	186
6.3.3.	<u>Rôle des autres systèmes de neurotransmetteurs dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques.</u>	188
6.3.3.1.	Déséquilibre de la balance noradréline / dopamine.	188
6.3.3.2.	Diminution concomitante de la dopamine et de la sérotonine.	189
6.3.3.3.	Déséquilibre de la balance dopamine / GABA.	189
6.3.3.4.	Théorie du rebond cholinergique.	189
6.3.3.5.	Déséquilibre du système glutaminergique.	190
6.3.4.	<u>Conclusions.</u>	190
<b>6.4.</b>	<b>Théorie des mécanismes moléculaires.</b>	191
<b>6.5.</b>	<b>Conclusion.</b>	192
<b>7.</b>	<b>TRAITEMENT.</b>	192
<b>7.1.</b>	<b>Approche thérapeutique.</b>	192
<b>7.2.</b>	<b>Mesures symptomatiques.</b>	194
	Tableau n° 34 : Méthodes de refroidissement.	194
<b>7.3.</b>	<b>Traitements pharmacologiques.</b>	195
	Tableau n°35 : Traitements pharmacologiques du syndrome malin des neuroleptiques et résultats.	195
	Tableau n° 36 : Résultats d'une première enquête comparative sur la réponse au traitement.	196
	Tableau n° 37 : Résultats d'une seconde enquête comparative sur la réponse au traitement.	198
<b>7.4.</b>	<b>Sismothérapie.</b>	198
<b>7.5.</b>	<b>Recommandations thérapeutiques.</b>	199
	Tableau n° 38 : Comparaison entre la bromocriptine et le dantrolène.	199
<b>7.6.</b>	<b>Réintroduction d'un traitement antipsychotique.</b>	200
	Tableau n° 39 : Recommandations pour la réintroduction.	201
<b>8.</b>	<b>SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES ET TIAPRIDE.</b>	202
	Tableau n° 40 : Résumé des publications concernant 17 cas de syndrome malin des neuroleptiques au tiapride.	203
<b>9.</b>	<b>CONCLUSION.</b>	204

	<b>Pages</b>
Tableau n° 41 : Recommandations préventives.	205
<b>Chapitre V : OBSERVATION PERSONELLE.</b>	<b>207</b>
<b>1. ANAMNESE ET ANTECEDENTS.</b>	<b>209</b>
<b>2. PRESENTATION CLINIQUE.</b>	<b>209</b>
Tableau n° 42 : Examen biologique à l'admission ( 4 heures le 26/09/1997)	210
<b>3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.</b>	<b>213</b>
<b>3.1. Etiologies infectieuses.</b>	<b>214</b>
<b>3.2. Comas d'origine toxique.</b>	<b>214</b>
<b>3.3. Complications de l'alcoolisme chronique.</b>	<b>215</b>
3.3.1. <u>Encéphalopathie de Gayet-Wernicke.</u>	215
3.3.2. <u>Rhabdomyolyse alcoolique aiguë.</u>	216
3.3.3. <u>Epilepsie alcoolique.</u>	216
<b>3.4. Hyperthermie maligne d'effort.</b>	<b>217</b>
<b>3.5. Delirium tremens.</b>	<b>217</b>
<b>3.6. Syndrome malin des neuroleptiques.</b>	<b>217</b>
<b>Chapitre VI : DISCUSSION.</b>	<b>219</b>
<b>1. INTRODUCTION.</b>	<b>221</b>
<b>2. S'AGIT-IL D'UN SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES ?</b>	<b>221</b>
Tableau n° 43 : Critères diagnostiques (originaux) du syndrome malin des neuroleptiques selon Levenson.	222
Tableau n° 44 : Critères diagnostique du syndrome malin des neuroleptiques selon Addonizio.	223
Tableau n° 45 : Critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques proposés par Pope.	223
<b>3. UTILITE DES NEUROLEPTIQUES OU DU TIAPRIDE DANS LE DELIRIUM TREMENS ?</b>	<b>225</b>
<b>4. SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES DANS LA SITUATION DU SEVRAGE ALCOLIQUE.</b>	<b>227</b>
<b>5. RECOMMANDATIONS ET REFLEXIONS.</b>	<b>228</b>
<b>6. CONCLUSIONS</b>	<b>231</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>249</b>



**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



- 1) Abadie P. Les neuroleptiques : Principes et règles de prescription. Rev Prat 1999 ; 49 (19) ; pages 2135-2144.
- 2) Addonizio G. Neuroleptic malignant syndrome : review and analyse of 115 case. Biol Psychiatry 1987; 22; pages 1004-1020.
- 3) Adityanjee MD. Current concept of neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatry 1988 ; 153 ; pages 107-111.
- 4) Adnet PJ. Mécanismes communs entre hyperthermie maligne per-anesthésique et syndrome malin des neuroleptiques ? Presse Med 1990 ; 19 (31) ; page 1460.
- 5) Adnet PJ. The association between the neuroleptic malignant syndrome and the malignant hyperthermia. Acta Anaesthesiol scand 1989 ; 33 (8) ; pages 676-680.
- 6) Amore M. Heatstroke and hyperthermias. Neurol Sci 1991 ; 13 (4) ; pages 337-341.
- 7) Amore M. Neuroleptic malignant syndrome after neuroleptic discontinuation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995 ; 19(8) ; pages 1323-1334.
- 8) ANAES. Conférence de consensus. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Texte long 1999 ; 32 pages.
- 9) ANDEM. Prescription des neuroleptiques. Recommandations et références médicales. 1994 ; tome 2 ; pages 211-242.
- 10) Aubin HJ. Syndrome de sevrage alcoolique et delirium tremens, leur traitement. Rev Prat 1993 ; 43(16) ; pages 2064-70.
- 11) Baca L. Neuroleptic malignant syndrome : a unique association with a tricyclic antidepressant. Neurology 1990 ; 40 ; pages 1797-1798.
- 12) Baillet J. Homéostasie thermique. Baillet J et Nortier E dans Précis de physiologie humaine 1992. ( Ellipses) ; tome I ; pages 486-92.
- 13) Baillet J. Le système limbique et ses projections axiofuges corticotropes extrathalamiques modulatrices. Baillet J et Nortier E dans Précis de physiologie humaine : Ellipses 1992, tome I, chapitre 52, pages 648-650.
- 14) Bajjoka I. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. Ann Emerg Med 1997; 30 (5); page 698.
- 15) Bakri YN. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide antiemetic therapy. Gyneco Oncol 1992; 44(2); pages 189-190.
- 16) Bakheit AMO. A syndrome identical to the NMS induced by LSD and alcohol. Br J of addiction 1990; 85; pages 150-151.

- 17) Balldin J. Alpha-2-adrenoceptor sensitivity in early alcohol withdrawal. *Biol Psychiatry* 1992 ; 31 (7) ; pages 712-719
- 18) Barrucand D. Complications neuro-psychiatriques de l'alcoolisme : Alcoologie Barrucand D Riom laboratoires- Cerm 1988 ; pages 224-237
- 19) Bartolomei F. Alcohol epilepsy: a unified and dynamic classification. *Eur Neurol* 1997 ; 37 (1) ; pages 13-17
- 20) Basu J. An unusual presentation of neuroleptic malignant syndrome. *J Indian Med Assc* 1991 ; 89 (1) ; page 16
- 21) Batel P. Syndrome de sevrage alcoolique en milieu hospitalier. *Rev Prat* 1999 ; 49 (4) ; pages 387-390
- 22) Baubet T. Le syndrome sérotoninergique : revue critique de la littérature. *Rev Med interne* 1997 ; 18 (5) ; pages 380-387
- 23) Baud FJ. Nouveaux syndromes toxiques aigus d'origine médicamenteuse. *Rev Prat* 1997 ; 47 (7) ; pages 726-730.
- 24) Bello N. Absence de sensibilité à l'hyperthermie maligne per-anesthésique chez 32 patients ayant développé un syndrome malin des neuroleptiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994 ; 13 (5) ; pages 663-668.
- 25) Benichou L. Place du tiapride (Tiapridal) dans la prise en charge des éthyliques chroniques. *Journal de Médecine Pratique*. 1989, 23, pages 1-3
- 26) Bercault N. Hyperthermie maligne lors du sevrage alcoolique. *Rev Med Interne* 1989 ; 10(3) ; pages 203-20
- 27) Bertorini TE. Myoglobinuria, malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Neurol clin* 1997 ; 15 (3) ; pages 649-671
- 28) Bessa Ojr. Alcoholic rhabdomyolysis: a review. *Connecticut Medecine* 1995 ; 59(9) ; pages 519-521
- 29) Biscaldi G. Miopatia alcolisa acuta. *Recenti Prog Med* 1994 ; 85 (11) ; pages 537-539
- 30) Bonuccelli U. Apomorphine in malignant syndrome due to levodopa withdrawal. *Am J Psychiatry* 1992 ; 13 (2) ; pages 169-170
- 31) Booth BM. The kindling hypothesis: further evidence from a U.S. national study of alcoholic men. *Alcohol* 1993 ; 28(5) ; pages 593-598
- 32) Bower DJ. Withdrawal-induced neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151(3) ; pages 451-452

- 33) Breggin PR. Parallels between neuroleptic effects and lethargic encephalitis: the production of dyskinesias and cognitive disorders. *Brain Cogn* 1993 ; 23 (1) ; pages 8-27
- 34) Bristow MF. How malignant is the neuroleptic malignant syndrome? *Br Med J* 1993 ; 307 (6914) ; pages 1223-1224
- 35) Bryois C. Le syndrome malin des neuroleptiques. *Rev Med Suisse Romande* 1996 ; 116 (9) ; pages 713-717
- 36) Burlet C. Régulations neuroendocriniennes de la soif. *Alcoologie Barrucand D Riom laboratoires- Cerm* 1988 ; page 20
- 37) Cape G. Neuroleptic malignant syndrome – a cautionary tale and a surprising outcome. *Br J Psychiatry* 1994 ; 164(1) ; pages 120-122
- 38) Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993 ; 77(1) ; pages 185-202
- 39) Castillo E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 (3) ; pages 324-328
- 40) Choutet P. Rhabdomyolyse après traumatisme et intoxication alcoolique aiguë. *Concours Med* 1980 ; 102 (37) ; pages 5511-5516
- 41) Conde A. Related and combined roles of ethanol and protein malnutrition on skeletal muscle. *Alcohol Alcohol* 1992 ; 27(2) ; pages 159-163
- 42) De Figueiredo R. Action du tiapride dans les manifestations aiguës du sevrage alcoolique. *Sem. Hôp. Paris* ; 1983 ; 59 (36) ; 2551-2554
- 43) De Reuck J. Positron emission tomographic studies of changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism in neuroleptic malignant syndrome. *Eur Neurol* 1991 ; 31 (1) ; pages 1-6
- 44) De Rohan-Chabot P. Reconnaître et traiter une hyperthermie maligne. *Les urgences : reconnaître, comprendre, traiter les urgences. Goulon M ; 2<sup>ème</sup> Edition Maloine Paris Edisem* 1990 ; pages 642-646
- 45) Deffond D. Alcoolisme : syndrome de sevrage – diagnostic et traitement. *Rev Prat* 1999 ; 49 (12) ; pages 1337-1339
- 46) Del Villarnegro A. Skeletal muscle changes in chronic alcoholic patients. A conventional, histochemical, ultrastructural and morphometric study. *Acta Neurol Scan* 1984 ; 70 ; pages 185-196.
- 47) Delacour JL. Traitement du syndrome malin des neuroleptiques par le dantrolène. *Nouv Presse Med* 1981 ; 10 ; pages 3572-3573.

- 48) Delamaire D. Essai en ambulatoire du tiapride après sevrage alcoolique hospitalier. Sem. Hôp. Paris ; 1986 ; 62 (39) ; pages 3109-3114.
- 49) Delay J. Sur quelques erreurs de prescription des médicaments psychiatriques. Bull Mem Soc Hop 1965; 116 (5); pages 487-493.
- 50) Delay J. Drug induced extrapyramidal syndromes. Handbook of clinical neurology Vol 6. Vinken PJ, Bruyen GW, eds ; Amsterdam ; north holland ; 1968 ; pages 248-266.
- 51) Delerue O. Syndrome malin des neuroleptiques prolongé et à rechutes. Rev Neurol 1990 ; 146 (8-9) ; pages 515-517.
- 52) Demirkiran M. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. Clin Neuropharmacol 1996 ; 19 (2) ; pages 157-164.
- 53) Destee A. Le syndrome malin des neuroleptiques. Presse Med 1981 ; 10 (3) ; page 178.
- 54) Dilsaver SC. Antipsychotic agents: a review. Am Pharm Physician 1993; 47 (1); pages 199-204.
- 55) Duarte J. Neuroleptic malignant while on tiapride treatment. Clin Neuropharmacol 1996 ; 19(6) ; pages 539-540.
- 56) Dubuc L. Alcoolisme : intoxication aiguë et chronique. Rev Prat 1996 ; 46(16) ; pages 2015-2020.
- 57) Dubuc L. Alcoolisme : syndrome de sevrage. Rev Prat 1996 ; 46(16) ; pages 2021-2024.
- 58) Ebadi M. Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. Gen Pharmacol 1990 ; 21 (4) ; pages 367-386.
- 59) Ernouf D. Alcoolisme chronique, sevrage alcoolique et système noradrénergique. Alcoologie 1991 ; 13 (4) ; pages 167-174.
- 60) Faigt R. Syndrome malin des neuroleptiques et tiapride. J Toxicol Clin Exp 1989 ; 9 (5) ; pages 33-335.
- 61) Farren CK. Evidence for reduced dopamine D2 receptor sensitivity in postwithdrawal alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1995 ; 19(6) ; pages 1520-1524.
- 62) Fava S.. Neuroleptic malignant syndrome and lithium carbonate. J Psychiatry Neurosci 1995 ; 20 (4) ; pages 305-306.
- 63) Fernandez-Sola J. Significance of type II fiber atrophy in chronic alcoholic myopathy. J Neurol Sci 1995 ; 130 (1) ; pages 69-76.

- 64) Figa-Talamanga L. Hyperthermia after discontinuance of levodopa and bromocriptine therapy: impaired dopamine receptors a possible cause. *Neurology* 1985 ; 35 ; pages 258-261.
- 65) Fournier E. Savoir évoquer certains toxiques en fonction de la sémiologie. Les urgences : reconnaître, comprendre, traiter les urgences. Goulon M ; 2<sup>ème</sup> Edition Maloine Paris Edisem 1990 ; page 590.
- 66) Friedman JH.. A neuroleptic malignant like syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA* 1985 ; 254(19) ; pages 5792-2795.
- 67) Gabow P. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982 ;61 (3) ; pages 141-152.
- 68) Gaitini L. Plasmapheresis in neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia* 1997 ; 52 (2) ; pages 165-168.
- 69) Garnier / Delamare ; Dictionnaire des termes de médecine. 22<sup>ème</sup> édition ; 1989 ; 1031 pages.
- 70) Ged E. Traitement du delirium tremens par le tiapride et syndrome malin des neuroleptiques. *Presse Mes* 1986 ; 15 (22) ;pages 1047-1048.
- 71) Gertz HJ. Low melanin content of substantia nigra in a case of neurologic malignant syndrome. *Pharmacopsychiat* 1991 ; 24 ; pages 93-95.
- 72) Gibb WRG. Neuroleptic malignant syndrome in striatonigral degeneration. *Br J Psychiatry* 1988 ; 153 ; pages 254-255.
- 73) Gibbs WRG. The neuroleptic malignant syndrome – a review. *Quat J Med* 1985 ; 56 (220) ; pages 421-429.
- 74) Gillis JM. Contrôle cinétique des mouvements du calcium intracellulaire dans le muscle strié. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1989 ; 144(8-9 ; pages 398-406.
- 75) Goas J.Y. Complications neurologiques imputables à la consommation d'alcool. *Rev Prat* 2000 ; 50 (3) ; pages 341-344.
- 76) Goekoop JE. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene. *Lancet* 1982 ; (2) ; pages 49-50.
- 77) Gradon JD. Neuroleptic malignant syndrome possibly caused by molindone hypochloride. *DICP* 1991 ; 25(10) ; pages 1071-72.
- 78) Granner MA. Neuroleptic malignant syndrome or parkinsonism hyperexia syndrome ? *Semin Neurol* 1991 ; 11(3) ; pages 228-235.
- 79) Gronert G. Malignant hyperthermia. *Semin Anaesthesia* 1983 ; 2 ; pages 197-204.
- 80) Guerin JM. Cocaine-associated acute myoglobinuric renal failure. *Am J Med* 1989 ; 87 ; pages 248-249

- 81) Guppy LJ. Time course and genetic variation in the regulation of calcium channel antagonist binding sites in rodent tissues during the induction of ethanol physical dependence and withdrawal. *Alcohol* 1995 ; 30(5) ; pages 607-615.
- 82) Gurrera RJ. A comparison of diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1992 ; 53 (2) ; pages 56-62.
- 83) Gurrera RJ. Diaphoresis and dehydration during neuroleptic malignant syndrome: preliminary findings. *Psychiatry Res* 1996 ; 64 (2) ; pages 137-145.
- 84) Gurrera RJ. Sympathoadrenomedullary activity in the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1992 ; 32 (4) ; pages 334-343.
- 85) Gurrera RJ. Thermoregulatory dysfunction in neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1996 ; 39 (3) ; pages 207-212.
- 86) Guttmacher LB. Médicaments antipsychotiques (Neuroleptiques). *Manuel Merck de Diagnostic et Thérapeutique* ; 2<sup>ème</sup> édition française ; 1994 ; chapitre 147 ; p1543-1552.
- 87) Guze BH. Current concepts : neuroleptic malignant syndrome. *NEJM* 1985; 313 (3); pages 163-166.
- 88) Haddad PM. Neuroleptic malignant syndrome. May be caused by other drugs. *BMJ* 1994 ; 308 (6922) ; page 200.
- 89) Haller RG. Skeletal muscle disease in alcoholism. *Med Clin North Am* 1984; 68 (1); pages 91-103.
- 90) Harsch HH. Neuroleptic malignant syndrome: physiological and laboratory findings in a series of nine cases. *J Clin Psychiatry* 1987 ; 48 (8) ; pages 328-333.
- 91) Harry P. Intoxications aiguës par les nouveaux psychotropes. *Rev Prat* 1997 ; 47 (7) ; pages 731-735.
- 92) Hart GR. Epidemic classical heatstroke; clinical characteristic and course of 28 patients. *Medicine* 1982; 61 (3); pages 189-197.
- 93) Hawlew RJ. Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp* 1994 ; 18 (6) ; pages 1312-1316.
- 94) Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am* 1993; 77 (2); pages 477-492.
- 95) Heinz A. Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism. *J Stud Alcohol* 1995 ; 57 (5) ; pages 471-474.

- 96) Held IR. Ribosomal RNA activity and protein in skeletal muscles of chronic ethanol-fed rats. *Alcohol* 1992 ; 9 (1) ; pages 79-82.
- 97) Henserson H. Neuroleptic malignant syndrome : A pathogenic role for dopamine receptor blockade ? *Neurology* 1981 ; 31 ; pages 132-137.
- 98) Hermesh H. Recurrent neuroleptic malignant syndrome due to tiapride and haloperidol: The possible role of D2 dopamine receptors. *J New Ment Dis* 1984 ; 172 (11) ; pages 692-695.
- 99) Hoffman PL. Alcohol dependence: A commentary on mechanisms. *Alcohol Alcohol* 1996 ; 31(4) ; pages 333-340.
- 100) Horn E. Hypothalamic pathology in neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 (5) ; pages 617-620.
- 101) Hilpert F. Le syndrome malin des neuroleptiques. *Rev Prat* 1984 ; 34 (13) ; pages 633-639.
- 102) Jahan MS. Neuroleptic malignant syndrome. *J Natl Med Asso* 1992; 84 (11); pages 966-970.
- 103) Jauss M. Imaging of dopamine receptors with [123I]iodobenzamide single-photon emission-computed tomography in neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord* 1996 ; 11 (6) ; pages 726-728.
- 104) Kapsambelis V. et Gineste D. Neuroleptiques. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) ; psychiatrie ; 37-860-B-10 ; 1997 ; 22 pages.*
- 105) Keabian J. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979 ; 277 ; pages 93-96.
- 106) Keck PEJr. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome; a prospective study. *Am J psychiatry* 1987 ; 144 ; pages 1344-1346.
- 107) Keck PEJr. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: end of a controversy. *Am J Psychiatry* 1995 ; 7 (2) ; pages 135-144.
- 108) Keck PEJr. Frequency of the neuroleptic malignant syndrome: 1963-1986. *Psychiatrie et Psychologie* 1987 ; 2(1) ; pages 59-63.
- 109) Keyser DL. Neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease after withdrawal or alteration of dopaminergic therapy. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 (4) ; pages 794-796.
- 110) Koepen AH. Subnormal body temperature in Wernicke's encephalopathy. *Arch Neurol* 1969 ; 21 ; pages 493-498.
- 111) Kokka N. The Kindling model of alcohol dependence: similar persistent reduction in seizure threshold to pentylenetetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentylenetetrazol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993 ; 17 (3) ; pages 525-531.

- 112) Kollias J. The influence of chlorpromazine on physical and chemical mechanisms of temperature regulation in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1964 ; 145 ; pages 373-381.
- 113) Kornhuber J. Neuroleptic malignant syndrome. *Curr Opin Neurol* 1994 ; 7 (4) ; pages 353-357.
- 114) Larner AJ. Hyperthermia. *Quat J Med* 1993; 86 (12); pages 843-844.
- 115) Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome and preexisting brain damage. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992 ; 4 (2) ; pages 185-187.
- 116) Leclère J. Alcool et glandes endocrines. *Alcoologie Barrucand D Riom laboratoires-Cerm* 1988 ; pages 247-252.
- 117) Lee S. Cerebellar degeneration in neuroleptic malignant syndrome: neuropathologic findings and review of the literature concerning heat-related nervous system injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; 52 ; pages 387-391.
- 118) Lee-Chiong TLJr. Disorders of temperature regulation. *Compr Ther* 1995 ; 21 (12) ; pages 697-704.
- 119) Lemonier E. Troubles délirants et schizophrénie. *Traité de Médecine 3<sup>ème</sup> édition ; Godeau P. Herson S. Piette JC. Médecine-Sciences Flammarion ; 1996 ; Chapitre 665 ; pages 2394-2400.*
- 120) Lesur A. Accidents de sevrage chez l'alcoolique chronique. *Les urgences : reconnaître, comprendre, traiter les urgences. Goulon M ; 2<sup>ème</sup> Edition Maloine Paris Edisem* 1990 ; pages 569-570.
- 121) Letellier P. L'arrêt des médicaments. *Ouest méd* 1980 ; 33(18) ; pages 985-992.
- 122) Lev R. Neuroleptic malignant syndrome presenting without fever: case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1994; 12 (1); pages 49-55.
- 123) Lipton JM. Thermolability in wernicke's encephalopathy. *Arch Neurol* 1978 ; 35 ; pages 750-753.
- 124) Loewenguth C. Neuroleptiques : principes et règles d'utilisation. *Rev Prat* 1996 ; 46 (6) ; pages 745-752.
- 125) Lopez JR. Dysfunction in Myoplasmic Ca<sup>2+</sup> homeostasis in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Cient Venez* 1989 ; 40 (3) ; pages 232-234.
- 126) Mann SC (1). Pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric annals* 1991 ;21 (3) ; pages 175-180.
- 127) Marchal C. Alcool et épilepsie. *Rev Prat* 1999 ; 47 (4) ; pages 383-386.

- 128) Marchesi C. Alteration in dopaminergic function in abstinent alcoholics. *Neuropsychobiology* 1997 ; 36(1) ; pages 1-4.
- 129) Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. ASAMWGPMW . *JAMA* 1997 ; 278 (2) ; pages 144-151.
- 130) Meignan ML. Le delirium tremens : notions récentes de neurophysiologie et perspectives thérapeutiques. *Cah Anesthesiol* 1992 ; 40 (3) ; pages 203-206.
- 131) Michel D. Complications neurologiques imputables à l'alcool. *Rev Prat* 1997 ; 47 (12) ; pages 1371-1378.
- 132) Minamisawa S. A case of neuroleptic malignant syndrome developed in liver cirrhosis patient addicted to alcohol. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison* 1991; 26 (5) (résumé en anglais); pages 367-372.
- 133) Modell JG. Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1993 ; 17(2) ; pages 234-240.
- 134) Modestin J. Neuroleptic malignant syndrome : results of a prospective study. *Psychiatry Res* 1992 ; 44(3) ; pages 251-256.
- 135) Montastruc JL. Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse. *Rev Prat* 1997 ; 47 (10) ; pages 1109-1116.
- 136) Montgomery JN. Neuroleptic malignant syndrome in the intensive therapy unit. *Anaesthesia* 1990; 45(4); pages 311-313.
- 137) Mooney RP. Neuroleptic malignant syndrome. *W V Med J* 1990; 86 (3); pages 95-98.
- 138) Naganuma H. Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatrica Scand* 1994 ; 90 (6) ; pages 424-426.
- 139) Nakada T. Alcohol and central Nervous System. *Med Clin North Am* 1984; 68 (1); pages 121-131.
- 140) Neau JPh. Myopathies et affections musculaires médicamenteuse. *Sem Hôp Paris* 1988 ; 64 (20) ; pages 1349-1352.
- 141) Nimmo SM. Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia* 1993 ; 48 (10) ; pages 892-895.
- 142) Nouillat F. A propos de la recherche d'étiologie d'un état de mal épileptique. Les urgences : reconnaître, comprendre, traiter les urgences. Goulon M ; 2<sup>ème</sup> Edition Maloine Paris Edisem 1990 ; page 511.
- 143) O'Brien PJ. Prevalence of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 (10) ; page 1371.

- 144) O'Griofa FM. Neuroleptic malignant syndrome associated with Carbamazepine. *South Med J* 1991; 84 (11); pages 1378-1380.
- 145) Pacy PJ. The effects of chronic ingestion on whole body and muscle protein synthesis – a stable isotope study. *Alcohol Alcohol* 1991 ; 26 (5-6) ; pages 505-513.
- 146) Padgett R. Use of neuroleptics after an episode of neuroleptic malignant syndrome. *Can J Psychiatry* 1989; 34 (4); 323-325.
- 147) Pagala M. Dantrolene sodium reuses the enhanced leakage of creatine kinase caused by ethanol, cocaine, and electrical stimulation in isolated fast and slow muscles of rat. *Alcohol Clin Exp Res* 1997 ; 21 (1) ; pages 63-67.
- 148) Paille F. Physiopathologie de l'alcoolisation aiguë et du sevrage alcoolique. *Rev Prat* 1993 ; 43 (16) ; pages 2035-2041.
- 149) Parsa MA. Neuroleptic malignant syndrome without neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 1990 ; 10 (6) ; pages 437-438.
- 150) Paul GE. Neuroleptic malignant syndrome. *Nebr Med J* 1990; 75 (3); pages 46-49.
- 151) Penn AS. Drugs, coma, and myoglobinuria. *Arch Neurol* 1972 ; 26 ; pages 336-343.
- 152) Perez Y. Syndrome malin des neuroleptiques dû au tiapride et complications neurologiques. *Presse Med* 1989 ; 18 (11) ; page 585.
- 153) Peris J. Selective changes in GABAergic transmission in substantia nigra and superior colliculus caused by ethanol and ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1992 ; 16 (2) ; pages 311-319.
- 154) Perry PJ, Ellingrod V. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Clinical Psychopharmacology Seminar* 1996-1997 ; <http://www.vh.org/Providers/Conferences/CPS/09.html>.
- 155) Peters DH. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in management of alcohol dependence syndrome. *Drugs & Agins* 1994, 47 (6), pages 1010-1032.
- 156) Poler F. Formes graves de delirium tremens. *Rev Alcool* 1989 ; 34 (3) ; pages 147-55.
- 157) Pope HGJr. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow up of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1991 ; 52 (5) ; pages 208-212.
- 158) Preedy VR. Chronic alcoholic myopathy: transcription and translational alteration. *FASEB J* 1994 ; 8(14) ; pages 1146-1151.

- 159) Preedy VR. Ethanol-induced skeletal muscle myopathy: biochemical and histochemical measurements on type I and Type II fibre-rich muscles in the young rat. *Alcohol* 1989 ; 24(6) ; pages 533-539.
- 160) Preedy VR. Alcohol and skeletal muscle disease. *Alcohol* 1990 ; 25 (2-3) ; pages 177-187.
- 161) Preedy VR. Alcoholic muscle disease: features and mechanisms. *J Pathol* 1994 ; 173 (4) ; pages 309-315.
- 162) Preedy VR. Ethanol-induced smooth and skeletal muscle myopathy: use of animal studies. *Drug alcohol Depend* 1990 ; 26 (1) ; pages 1-8.
- 163) Rainer C. Neuroleptic malignant syndrome. When levodopa withdrawal is the cause. *Postgrad Med* 1991; 89 (5); pages 175-180.
- 164) Randall T. Ecstasy-fuelled « rave » parties become dances of death for English youths. *JAMA* 1992 ; 268 (12) ; pages 1505-1506.
- 165) Rascol O. Syndrome malin analogue à celui aux neuroleptiques après arrêt de la lévodopa. *Rev Neurol* 1990 ; 146 (3) ; pages 215-218.
- 166) Reutens DC. Neuroleptic malignant syndrome complicating levodopa withdrawal. *Med J Aust* 1991 ; 155 (1) ; pages 53-54.
- 167) Rosebush P. A prospectiv analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 (6) ; 717-725.
- 168) Rosenberg MR. Neuroleptic malignant syndrome: Review of response to therapy. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 ; pages 1927-1931.
- 169) Rueff B. Maladies liées à la consommation d'alcool. Godeau P ; *Traité de Médecine* 3<sup>ème</sup> édition 1996 ; Flammarion ; pages 2414-2428.
- 170) Sachdev P. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J psychiatry* 1997; 154 (8); pages 1156-1158.
- 171) Salisbury JR. Ethanol-induced chronic myopathy in the young rat: a light and electron microscopic study in the type I or type II fibre-rich skeletal muscles. *Alcohol alcohol* 1992 ; 27(5) ; pages 493-500.
- 172) Schibuk M. A role for catecholamines in the pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Can J Psychiatry* 1986 ; 31 ; pages 66-69.
- 173) Serratrice G. et Kozak-Ribbens G. Hyperthermie maligne (per-anesthésique). *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris ) ; Neurologie* ; 17-171-A-50 ; 1996 ; 8 pages.
- 174) Shalev A. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989 ; 50 ; pages 18-25.

- 175) Simon HB. Hyperthermia and Heatstroke. *Hosp Pract* 1994 ; 29 (8) ; pages 65-80.
- 176) Sing RF. Neuroleptic malignant syndrome in the intensive cares unit. *J Am Osteopath Assoc* 1993; 93 (5); pages 615-618.
- 177) Spivak B. Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 ; 11 (3) ; pages 207-209.
- 178) Spivak B. Neuroleptic malignant syndrome during abrupt reduction of neuroleptic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 81 (2) ; pages 168-169.
- 179) Steele JW. Tiapride : Revue des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et de son potentiel thérapeutique dans les états d'agitation du sujet âgé. *Drug & Aging* 1993 ; 3 (5), pages 460-478.
- 180) Sullivan CF. A possible variant of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1987 ; 151 ; pages 689-690.
- 181) Susman VL. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J New Ment Dis* 1988 ; 176 (4) ; pages 234-241.
- 182) Tamion F. Syndrome malin des neuroleptiques au cours d'un traitement par tiapride. *J Toxicol Clin Exp* 1990 ; 10 (7-8) ; pages 461-467.
- 183) Tan CY. Molecular pathogenesis of alcohol withdrawal seizures: the modified lipid-protein interaction mechanisms. *Seizures* 1997 ; 6(4) ; pages 255-274.
- 184) Tanii H. Development of an animal model for neuroleptic malignant syndrome/ heat-exposed rabbits with haloperidol and atropine administration exhibit increased muscle activity, hyperthermia, and high serum creatine phosphokinase level. *Brain Res* 1996 ; 743 (1-2) ; pages 263-270.
- 185) Trounce I. Biochemical and morphological studies of skeletal muscle in experimental chronic alcoholic myopathy. *Acta Neurol Scand* 1990 ; 82 ; pages 386-391.
- 186) Uldry PA. Principales atteintes du système nerveux central dans l'alcoolisme. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992 ; 81 (35) ; 1021-25.
- 187) Umbricht D. Medical complication of new antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1996 ; 22 (3) ; pages 475-483.
- 188) Van de Kelft E. Management of lethal catatonia with dantrolene sodium. *Crit Care Med* 1991; 19(11); pages 1449-1451.
- 189) Vassalo SU. Pharmacologic effects on thermoregulation: mechanisms of drug-related heatstroke. *J Clin Toxicol* 1989 ; 27(4-5) ; pages 199-224.
- 190) Védie C. Atypicité du syndrome malin des neuroleptiques. *Encephale* 1994 ; 20 (3) ; pages 355-362.

- 191) Wassif WS. The relationship between muscle fibre atrophy factor, plasma carnosinase activities and muscle RNA and protein composition in chronic alcoholic myopathy. *Alcohol Alcohol* 1993 ; 28 (3) ; pages 323-331.
- 192) Weller M. Pathophysiologie und Therapie des malignen neuroleptich syndroms. *Nervnartz* 1992 ; 63 (11) ; pages 645-655.
- 193) Wetli CV. Cocaine-associated agited delirium and the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Emerg Med* 1996; 14 (4); pages 425-428.
- 194) Wolf MA. Les effets indésirables des neuroleptiques. *Encephale* 1990 ; 16 ; pages 111-124.
- 195) Xerri B. Syndrome malin des neuroleptiques induit par une injection de tiapride. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61 (5); page 362.
- 196) Yamazaki K. case of neuroleptic malignant syndrome with leukoencephalopathy due to cocaine abuse. *Rinsho Shinkeigaku* 1994 ; 34(6) (résumé en anglais) ; pages 582-586.





VU

NANCY, le **20 JUILLET 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **06 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

M le Professeur **P.E. BOLLAERT**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **11 SEPTEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**



---

## **RESUME DE LA THESE**

Le syndrome malin des neuroleptiques est une affection rare mais potentiellement mortelle qui survient lors de la prise des neuroleptiques. La survenue de ce syndrome durant le delirium tremens est fréquemment décrite en France, l'auteur s'est donc proposé de mieux comprendre cet effet indésirable, ainsi que les circonstances propices à son développement. Dans ce but, plusieurs rappels théoriques sont fait sur la thermorégulation, les neuroleptiques en générale, le tiapride, la maladie alcoolique en générale, le delirium tremens et le syndrome malin des neuroleptiques. Puis un cas possible de syndrome malin des neuroleptiques est présenté, celui-ci est survenu environ douze heures après administration intraveineuse de tiapride au cours d'un syndrome de sevrage alcoolique et il fut fatal. En conclusion, l'auteur rappelle que malgré son utilisation courante dans le traitement du delirium tremens, le tiapride n'est pas indiquer dans cette situation ; il précise encore que la situation du sevrage alcoolique rend difficile voire impossible le diagnostic du syndrome malin des neuroleptiques ; enfin il ajoute que le terrain alcoolique facilite la survenue du syndrome malin des neuroleptiques et l'aggrave. Ces points devraient inciter les prescripteurs à ne pas utiliser le tiapride ou un autre neuroleptique durant la phase aiguë du sevrage alcoolique. (196 références)

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

**Consideration about the neuroleptic malignant syndrome in the alcoholic withdrawal circumstances**

---

## **THESE DE MEDECINE GENERAL – ANNEE 2000**

---

### **MOTS CLEFS :**

SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

SYNDROME DE SEVRAGE ALCOOLIQUE

EFFETS INDESIRABLES

TIAPRIDE

HYPERTHERMIE MALIGNNE

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cedex