

Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses

● J.L. Montastruc*, H. Bagheri*, J.M. Senard*

RÉSUMÉ. Le syndrome malin est une complication classique de l'utilisation des neuroleptiques. Plus récemment, on a décrit un nouveau syndrome, le syndrome sérotoninergique, avec les médicaments augmentant la transmission sérotoninergique centrale. Cet article rappelle les caractéristiques principales des deux tableaux et insiste sur les critères permettant leur différenciation.

Mots-clés : Neuroleptiques - Syndrome malin - Syndrome sérotoninergique.

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication due à ces médicaments connue depuis une quarantaine d'années. Plus récemment, on a décrit, avec certains médicaments neuropsychotropes, un autre effet indésirable appelé "syndrome sérotoninergique". Nous avons voulu dans cet article préciser les critères diagnostiques différentiels du "syndrome malin des neuroleptiques" et du "syndrome sérotoninergique". Nous exposerons dans un premier temps les principales caractéristiques cliniques du syndrome malin des neuroleptiques, puis celles du syndrome sérotoninergique. Dans une troisième partie, nous discuterons des critères diagnostiques différentiels entre les deux syndromes. Nous aurons à chaque étape rappelé la place des médicaments dans la survenue de telles complications.

SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

La première description du syndrome malin des neuroleptiques, faite par l'équipe de J. Delay (Paris), remonte à 1960 : cette description concernait l'halopéridol (1).

Définition

Le syndrome malin des neuroleptiques est une réaction de type *idiosyncrasique*, rare et potentiellement *fatale*, caractérisée par le développement de troubles de la conscience, d'hyperthermie, de dysfonctionnement du système nerveux autonome et de rigidité musculaire. Le tableau survient à la suite de la prise d'un médicament neuroleptique (2).

Une analyse rapide de ce tableau clinique permet de se poser la question du caractère "malin" d'un tel tableau. En fait, ce

syndrome a été qualifié de malin par le groupe de l'hôpital Sainte-Anne (Paris) par analogie avec le syndrome malin des maladies infectieuses, très fréquent à cette époque (années 50-60).

Jusqu'à ces dernières années, il n'existait pas de définition précise du syndrome malin des neuroleptiques. Le poids des diverses composantes était discuté. Par exemple, on s'interrogeait sur la valeur de l'hyperthermie nécessaire pour poser un tel diagnostic. Des valeurs de 38 °C ou 39 °C ont été proposées (3).

Le DSM IV (4), dans sa quatrième édition de 1994, a proposé un certain nombre de critères diagnostiques présentés dans le **tableau I**.

Tableau I. Critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques selon le DSM IV (critères de recherche).

- A** Développement d'une rigidité musculaire sévère et d'une température élevée à la suite de l'utilisation d'un médicament neuroleptique
- B** Deux (ou plus) des symptômes suivants :
 - sueurs
 - dysphagie
 - tremblements
 - incontinence
 - troubles de la conscience (allant de la confusion au coma)
 - mutisme
 - tachycardie
 - pression sanguine artérielle élevée ou labile
 - leucocytose
 - signes biologiques d'atteinte musculaire (par exemple élévation de la créatine phosphokinase [CPK])
- C** Les symptômes des critères A et B ne doivent pas pouvoir s'expliquer par la prise d'une autre substance (par exemple phéncyclidine), une maladie neurologique ou une autre affection médicale générale (comme, par exemple, une encéphalite virale)
- D** Les symptômes des critères A et B ne doivent pas pouvoir s'expliquer par une maladie mentale sous-jacente (par exemple, troubles de l'humeur avec un tableau de catatonie)

* Laboratoire de pharmacologie médicale et clinique et Centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie et d'informations sur le médicament, faculté de médecine, 31073 Toulouse Cedex.

Le DSM IV (4) insiste donc sur deux signes cardinaux, *la rigidité musculaire* et *l'hyperthermie*. Ces deux événements, survenant à la suite de l'utilisation d'un médicament neuroleptique, doivent s'accompagner d'au moins deux des symptômes présentés dans la catégorie B. Au sein de ceux-ci, on retrouve d'une part la leucocytose et, d'autre part, l'élévation des CPK. Pendant très longtemps, on a considéré cette élévation comme marqueur du diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques. On sait à l'heure actuelle qu'elle s'avère peu spécifique, puisqu'elle peut, par exemple, se retrouver chez un patient traité par les neuroleptiques souffrant d'une hyperthermie d'origine infectieuse.

Incidence

L'incidence du syndrome malin des neuroleptiques semble avoir varié de façon considérable depuis les années 70. Au début, on pensait qu'il s'agissait d'un désordre de type idiosyncrasique. Diverses études plus récentes ont rapporté des taux d'incidence variant entre 1,4 et 12,2 % (2). Il existe peu d'études prospectives bien menées étudiant l'incidence du syndrome malin des neuroleptiques : celles disponibles donnent des chiffres d'incidence variant de 0,07 % à 0,15 %, ce qui correspond plus vraisemblablement à la réalité (2). Actuellement, il semble exister une réduction de l'incidence du syndrome malin des neuroleptiques : ce phénomène pourrait s'expliquer d'une part par une utilisation plus raisonnée et prudente des neuroleptiques, d'autre part par une reconnaissance plus précoce des premiers symptômes et, enfin, par une réduction de l'utilisation des neuroleptiques à action prolongée administrés par voie intramusculaire (2, 5).

Facteurs de risque

Les facteurs de risque ont été précisés par de nombreuses études. Parmi ceux-ci, on peut citer l'existence d'une maladie neurologique sous-jacente, la présence de troubles psychiatriques (et, en particulier, des troubles de l'humeur), la déshydratation, l'agitation ou l'administration rapide par voie parentérale de médicaments (6, 7, 8). L'utilisation des neuroleptiques "incisifs" semble s'associer à un risque plus élevé de syndrome malin des neuroleptiques. Cela peut s'expliquer puisque les neuroleptiques "incisifs" s'utilisent à des posologies relativement plus élevées que les autres médicaments neuroleptiques.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du syndrome malin des neuroleptiques concerne, en dehors du syndrome sérotoninergique (discuté plus bas) :

- Une cause infectieuse (bactérienne, fongique, parasitaire ou virale).
- Une aggravation d'un état psychotique.
- Le mutisme akinétique.
- Le "coup de chaleur" (*heat stroke*). Il survient dans des conditions climatiques de chaleur élevée, humide, dans des locaux sans climatisation (air conditionné), ou encore au cours d'une agitation intense ou d'un exercice excessif. Les médicaments à effet anticholinergique peuvent aussi sidérer les mécanismes périphériques de la thermolyse (vasodilata-

tion et sudation). Dans le "coup de chaleur", le syndrome extrapyramidal est en principe absent.

- *La catatonie*. Pour beaucoup d'auteurs, les signes du syndrome malin des neuroleptiques sont les mêmes que ceux de la catatonie aiguë, décrite près d'un siècle avant les neuroleptiques ("folie musculaire de Kahlbaum" en 1874), ou encore "la catatonie aiguë létale" de Stauder (1934). Il s'agit d'une hyperactivité précédant la stupeur, l'hyperthermie et l'hypertonie musculaire (cette dernière n'est pas constante). On dispose de peu de données récentes pour étayer un tel diagnostic différentiel (9).

- *L'hyperthermie maligne*. Il s'agit d'une myopathie génétique potentiellement fatale caractérisée, comme le syndrome malin, par l'association fièvre, rigidité et altération du fonctionnement du système nerveux autonome. L'hyperthermie maligne a été observée à la suite de l'utilisation des anesthésiques inhalés, des relaxants musculaires dépolarisants ou de médicaments anesthésiques locaux. Cependant, elle a également été rapportée à la suite d'un traitement par les phénothiazines, les antidépresseurs imipraminiques, les inhibiteurs de la monoamino-oxydase ou encore lors d'agressions. Le diagnostic différentiel repose d'une part sur l'histoire familiale (maladie génétique autosomique dominante) et, d'autre part, sur les résultats de la biopsie neuromusculaire. Cette dernière peut montrer des quantités anormales de phosphorylases de type I et des signes histologiques caractéristiques (10).

Médicaments

De nombreux médicaments ont été impliqués. Il s'agit tout d'abord de *tous les neuroleptiques*, quels que soient leur famille chimique (phénothiazines, butyrophénones...) ou leur caractère "typique" ou "atypique" : on décrit actuellement des syndromes malins avec la rispéridone, la clozapine ou l'olanzapine.

On a décrit aussi des syndromes malins à *l'arrêt de la lévodopa* chez les patients parkinsoniens. Nous avons pu observer un cas publié en 1990 (11). Plus récemment, ces données ont été retrouvées lors de l'utilisation de la tolcapone. On a discuté le rôle propre de la tolcapone ou de la baisse de la lévodopa (puisque l'introduction de cet *inhibiteur de la COMT* s'accompagnait le plus souvent d'une réduction de la posologie de lévodopa). Ces observations posent la question du mécanisme physiopathologique commun : ne faudrait-il pas appeler ce syndrome "*syndrome malin d'hypo-fonctionnement dopaminergique central*", puisque tant les neuroleptiques que la baisse de dopa ont la même conséquence, c'est-à-dire une réduction de l'activité dopaminergique centrale ?

Une telle hypothèse permet d'expliquer pourquoi on a aussi relevé des syndromes malins avec la **tétrabénazine** ou la **réserpine** (qui sont des dépléteurs des stocks neuronaux en monoamines).

Des observations anciennes (c'est-à-dire publiées avant les définitions de consensus) décrivent de tels syndromes malins avec les *antidépresseurs imipraminiques*, le *lithium*. Il faudrait relire les publications (ou mieux les observations) principes pour les classer avec justesse.

Physiopathologie

Ces données permettent de discuter la physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques. On retient à l'heure actuelle, d'une façon générale, que le syndrome malin des neuroleptiques s'explique *au niveau organique par un désordre de la thermogenèse, au niveau cellulaire par le blocage de la transmission dopaminergique centrale et au niveau moléculaire par un désordre des mécanismes calciques et de la régulation de l'AMP cyclase* (10).

Au niveau organique, le syndrome malin est un désordre de la thermogenèse. Le syndrome malin des neuroleptiques se distingue des autres syndromes catatoniques induits par les neuroleptiques par la présence de fièvre. L'hyperthermie peut résulter d'un excès de la production de chaleur (sueur ou mobilisation des réserves énergétiques calorigéniques), d'une conservation inappropriée de la chaleur (augmentation du tonus vasomoteur périphérique), d'une altération des processus d'évaporation de la chaleur (réduction de la sudation) ou des altérations du fonctionnement des centres de contrôle de la température au niveau hypothalamique. Dans le syndrome malin des neuroleptiques, on retrouve une augmentation de la production de chaleur, une exagération de la thermogenèse ou encore une conservation inappropriée de la chaleur. En fait, l'action des neuroleptiques sur les processus de thermorégulation est complexe. Les neuroleptiques cassent les systèmes de régulation thermique puisque, chez l'animal normal, ils déterminent une hypothermie.

C'est le bloc du récepteur dopaminergique au niveau de l'hypothalamus qui peut rendre compte des troubles du système nerveux autonome et des altérations de la thermorégulation centrale. On connaît, en effet, le rôle de la dopamine dans le contrôle de l'activité des centres thermorégulateurs (6, 12).

Guerrera (13) a proposé récemment une hypothèse uniciste en tenant compte de l'ubiquité de la distribution du système nerveux autonome, et en particulier du système nerveux orthosympathique. Selon cet auteur, une hyperactivité du système sympathique, tant dans sa composante neuro-neuronale (noradrénergique) que dans sa composante neuro-humorale (adrénergique médullosurrénalienne), expliquerait tout à la fois l'atteinte du système musculaire, les dysrégulations de la température corporelle, les anomalies vasomotrices, la leucocytose et la rigidité.

D'autres auteurs proposent le rôle d'autres neurotransmetteurs comme l'acide gamma-amino-butérique (GABA) ou l'altération d'une balance dopamine-sérotinine. Enfin, on a plus récemment souligné la similitude entre le syndrome malin des neuroleptiques et les effets toxiques de l'ecstasy (2).

L'hypothèse dopaminergique reste cependant insuffisante, puisqu'elle n'explique pas pourquoi un faible pourcentage de patients présente un syndrome malin, alors que le blocage des récepteurs dopaminergiques par les neuroleptiques est constant. On a fait intervenir alors d'une part une hypersensibilité

généétique (8) et, d'autre part, un *désordre des régulations calciques ou de la production d'AMP cyclase* (2, 10).

Prise en charge

La prise en charge du syndrome malin consiste tout d'abord à interrompre le médicament neuroleptique dès l'apparition des premiers symptômes, en particulier dès l'élévation de la température. Il faut corriger par des moyens symptomatiques les désordres électrolytiques, cardio-respiratoires et rénaux. On a proposé par ailleurs un certain nombre de médicaments (10, 8, 6) :

- le dantrolène, par analogie avec son utilisation avec succès dans les hyperthermies malignes et en fonction des hypothèses de dysrégulation des canaux calciques évoquées plus hauts (14),
- les médicaments dopaminergiques (comme la lévodopa, l'amantadine ou la bromocriptine),
- le traitement par électrochoc,
- ou encore d'autres médicaments moins bien évalués comme les anticholinergiques ou les benzodiazépines, voire les médicaments anticalciques de type dihydropyridines (15).

SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Les premières descriptions du syndrome sérotoninergique remontent au milieu des années 50, lorsqu'on a remarqué les interactions entre inhibiteurs de la MAO et antidépresseurs tricycliques chez l'animal. On a décrit chez l'homme le premier cas mortel "d'encéphalite toxique" en 1955 lors de l'association de l'iproniazine avec la péthidine (16). Chez l'animal, l'administration d'agonistes 5HT1A (comme le 8-hydroxy-d-n-propylamino-tétralin, 8-OH-DPAT) détermine un certain nombre de manifestations comportementales caractéristiques (17). La première mention de syndrome sérotoninergique avec le L-tryptophane remonte à 1982 (18). De nombreuses observations ont été publiées par la suite, jusqu'aux revues de Sternbach (19) et de Sporer (20) faisant désormais autorité.

Classiquement, le syndrome sérotoninergique s'observe chez des malades qui reçoivent deux médicaments différents augmentant la biodisponibilité de la sérotinine au niveau du système nerveux central par deux mécanismes différents. Ainsi, on a imputé de très nombreux médicaments. Le **tableau II** rappelle les classes pharmacologiques le plus souvent imputées.

Tableau II. Classes pharmacologiques imputées dans la survenue d'un syndrome sérotoninergique.

- Inhibiteurs de la recapture de la sérotinine (fluoxétine et dérivés)
- Antidépresseurs imipraminiques (clomipramine...)
- Inhibiteurs de la recapture de sérotinine et de noradrénaline (venlafaxine)
- Précurseurs de la sérotinine (5-OH-tryptophane, L-tryptophane)
- Agonistes sérotoninergiques (triptans, ergotés, buspirone...)
- Médicaments augmentant la libération de sérotinine (fenfluramine, ecstasy et dérivés, p-chloroamphétamine...)
- Inhibiteurs de la MAO [non sélectifs (iproniazide) et "sélectifs" (comme sélégiline, moclobémide ou toloxatone)]
- Autres (lithium, cocaïne, opiacés, ginseng, St John's Wort, lévodopa...)

Critères diagnostiques

Depuis Sternbach (19), on s'accorde sur un certain nombre de critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique. Ces critères sont présentés dans le **tableau III**. Il faut au minimum trois symptômes de catégories différentes. On doit éliminer les autres étiologies. La prise d'un médicament neuroleptique exclut le diagnostic de syndrome sérotoninergique.

Tableau III. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique (d'après Sternbach, 1991).

Apparition (éventuellement brutale), simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être :

- ❶ **Psychiques** : agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma.
- ❷ **Moteurs** : myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité.
- ❸ **Végétatifs** : hypo- ou hypertension artérielle, tachycardie, hyperthermie, sueur, frissons.
- ❹ **Digestifs** : diarrhée.

Afin d'être identifié comme tel, le syndrome sérotoninergique doit comporter au minimum **trois symptômes de catégories différentes**.

Il faut éliminer les autres étiologies (infectieuses, métaboliques, abus ou sevrage médicamenteux).

Un tel tableau doit s'observer **en l'absence d'un traitement neuroleptique** nouvellement associé ou de **l'augmentation récente des doses d'un traitement neuroleptique** associé.

Incidence

L'incidence du syndrome sérotoninergique reste mal connue. Il n'existe pas d'étude prospective systématique bien conduite de type pharmaco-épidémiologique. Dans une revue rétrospective entre 1995 et 1998 dans la Banque nationale de pharmacovigilance, nous avons retrouvé 19 cas répondant aux critères définis plus haut. Le sex-ratio était de 0,7 pour un âge moyen de 62 ans. Onze cas étaient "graves" (1 décès et 10 hospitalisations). Dans 5 cas, le syndrome sérotoninergique était apparu au cours d'une monothérapie avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluvoxamine, paroxétine ou fluoxétine), ou encore avec l'antidépresseur imipraminique la clomipramine. Dans les autres cas, il était surtout question d'association de médicaments antidépresseurs, qu'ils agissent par inhibition de la recapture des monoamines (2 : amitriptyline ; 1 : minalcipram ; 1 : venlafaxine ; 1 : viloxazine ; 6 : paroxétine ; 4 : citalopram ; 11 : sertraline ; 1 : fluoxétine) ou inhibition de la MAO (1 : iproniazine ; 1 : toloxatone ; 2 : moclobémide ; 3 : sélégiline). Les autres observations impliquaient le lithium (n = 1), les médicaments dopaminergiques (n = 2 ; dopa et piribédil), les agonistes sérotoninergiques (n = 2 ; 1 triptan et la DHE) ou les dérivés opiacés (n = 1 ; dextropropoxyphène) (21).

Physiopathologie

Le syndrome sérotoninergique a d'abord été reproduit dans les années 70, en psychopharmacologie expérimentale lors de l'association d'un IMAO avec le tryptophane, avec un certain nombre de signes moteurs considérés comme caractéristiques (17).

Il existe plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques. Expérimentalement, l'antagoniste 5HT₂, la kétansérine, n'a pas d'effet sur le syndrome sérotoninergique. En revanche, le méthysergide, un antagoniste non spécifique 5HT₁-5HT₂, est actif. Ceci, ainsi que les données expérimentales citées plus haut avec un agoniste 5HT_{1A} (17), suggère l'implication des *récepteurs 5HT₁* dans la physiopathologie du syndrome sérotoninergique. Il semble que parmi les récepteurs sérotoninergiques, on puisse imputer le *sous-type 5HT_{1A}* (20).

Les voies descendantes impliquées dans le syndrome sérotoninergique semblent prendre naissance au niveau de l'origine de la majorité des neurones sérotoninergiques, les noyaux du raphé.

On sait que l'augmentation des concentrations centrales de sérotonine modifie les régulations cardiovasculaires. Chez le rat conscient, nous avons essayé de reproduire le syndrome sérotoninergique en administrant par voie centrale la fluoxétine. Cet inhibiteur de la recapture de la sérotonine élève la pression sanguine artérielle comme le fait l'injection centrale de sérotonine. L'effet presseur maximal s'observe au bout d'une heure. Il est réduit par le prétraitement par un alpha1-bloquant (prazosine) ou par un antagoniste des récepteurs V_{1A} à la vasopressine. À l'inverse, ni un bêtabloquant (propranolol) ni un antagoniste des récepteurs 5HT₂ (kétansérine) ne modifient les réponses pressives déterminées par l'administration de fluoxétine. L'implication des récepteurs vasopressinergiques est confirmée par la démonstration de l'élévation des concentrations plasmatiques de vasopressine après administration de fluoxétine. Ces travaux démontrent donc que l'administration centrale de fluoxétine (un modèle expérimental de syndrome sérotoninergique) détermine une réponse pressive expliquée à la fois par l'augmentation du tonus sympathique et par une majoration de la libération de vasopressine (22), ce qui peut faire suggérer l'intérêt potentiel des alpha1-bloquants ou des antagonistes des récepteurs V_{1A} de la vasopressine dans le traitement du syndrome sérotoninergique.

Prise en charge

La prise en charge du syndrome sérotoninergique s'avère difficile et, finalement, peu codifiée. Des petits moyens peuvent être utilisés pour faire baisser la fièvre, comme le paracétamol. Dans les formes bénignes, l'arrêt du traitement par le médicament incriminé constitue la seule mesure nécessaire, et la guérison survient habituellement en 24-48 heures. On a par ailleurs proposé les *benzodiazépines* et aussi le *propranolol*. On sait que le propranolol, à côté de ses propriétés bêtabloquantes, peut agir comme un antagoniste des récepteurs 5HT_{1A}. Chez l'animal, il s'oppose au syndrome sérotoninergique (20). On a aussi utilisé le *méthysergide* et la *cypheptadine*, deux antagonistes sérotoninergiques non spécifiques (23). Certains auteurs rapportent l'utilisation de la nitroglycérine (24).

D'autres ont prescrit le *dantrolène* ou la *bromocriptine* (par analogie avec le syndrome malin des neuroleptiques). Plus

récemment, Gillman (25) a rapporté plusieurs cas de syndromes sérotoninergiques traités avec succès par la *chlorpromazine* en association avec la *cyproheptadine*. Il est difficile de dire quelle est la propriété pharmacologique de la chlorpromazine (antagonisme dopaminergique, sérotoninergique, histaminergique ou adrénergique) mise en exergue dans cette indication.

SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES OU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE ?

Le problème du diagnostic différentiel entre syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique n'a été évoqué que récemment. On retrouve en effet dans la littérature un certain nombre d'observations pouvant prêter à confusion.

Dans le **tableau IV**, nous avons comparé les symptômes cliniques des deux syndromes.

Tableau IV. Symptômes cliniques comparés du syndrome malin des neuroleptiques et du syndrome sérotoninergique (5HT).

Symptômes	Syndrome malin	Syndrome 5HT
<i>Rigidité musculaire</i>	+	0
Hyperthermie	+	+
Sueurs	+	+
<i>Dysphagie</i>	+	0
Tremblements	+	+
<i>Incontinence</i>	+	0
Troubles de la conscience	+	+
<i>Mutisme</i>	+	0
<i>Bradykinésie</i>	+	0
Tachycardie	+	+
Élévation PSA	+	+
<i>Leucocytose</i>	+	0
<i>Atteinte musculaire biologique</i>	+	0
<i>Agitation</i>	0	+
<i>Myoclonies</i>	0	+
<i>Hyperréflexie</i>	0	+
Frissons	0	+
<i>Diarrhée</i>	0	+
<i>Incoordination motrice</i>	0	+
<i>Prise de neuroleptique</i>	+	0
<i>Médicament sérotoninergique</i>	0	+
<i>Installation rapide</i>	0	+
<i>Installation progressive</i>	0	0

NB. Nous avons indiqué en italique les symptômes permettant de différencier les deux syndromes.

Ce **tableau** permet de discuter les **principaux critères** de diagnostic différentiel entre les deux syndromes :

- Il est clair que si l'*hyperthermie* existe dans les deux tableaux, la *rigidité musculaire* et l'*hypertonie* sont une des caractéristiques du syndrome malin.
- La *bradykinésie* caractérise le syndrome malin alors qu'elle est absente dans le syndrome sérotoninergique.
- Enfin, on ne peut pas parler (par définition) de syndrome sérotoninergique s'il existe une prise connue d'un médicament *neuroleptique*. De même, toute prise de médicament interférant avec la sérotonine est un élément en faveur du syndrome sérotoninergique. Cependant, cette distinction ne

s'avère pas aussi simple, puisque les neuroleptiques interfèrent au moins indirectement avec les mécanismes sérotoninergiques centraux.

– Le syndrome malin se caractérise par une installation *progressive*, alors que la mise en place du syndrome sérotoninergique est plus *rapide*.

– Enfin, un certain nombre de symptômes paraissent plus spécifiques du syndrome malin (*dysphagie, incontinence, élévation des CPK*), alors que d'autres s'observent plus volontiers dans le cas du syndrome sérotoninergique (*agitation, myoclonies, hyperréflexie, frissons, diarrhée et troubles de la coordination motrice*). Ces différences ne s'avèrent cependant pas pathognomoniques.

– Pour certains, toutefois, la présence de *myoclonies* serait caractéristique du syndrome sérotoninergique.

CONCLUSION

Cette brève revue a permis de préciser les caractéristiques principales comparées du syndrome malin des neuroleptiques et du syndrome sérotoninergique. On peut retenir en première approximation que, dans un contexte d'hyperthermie, rigidité musculaire, bradykinésie et prise de neuroleptiques caractérisent le syndrome malin des neuroleptiques, alors que la présence de myoclonies avec agitation et la prise d'un médicament interférant sur le syndrome sérotoninergique permettent de poser le diagnostic de syndrome sérotoninergique. ■

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Madame Paulette Bontemps pour la préparation soignée du manuscrit.

R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. Delay J, Pichot P, Lempérière MT, Ellissalde B, Peigne F. Un neuroleptique majeur non phénothiazinique et non résépinique, l'halopéridol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960 ; 118 : 145-52.
2. Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 58 : 271-3.
3. Marques M, Védie C, Mattoum H, Katz G. Syndrome malin des neuroleptiques : problèmes cliniques et pathogéniques. *Psychol Med* 1990 ; 22 : 867-70.
4. DSM IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington DC, American Psychiatry Association 1994 ; 739-42.
5. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome : a review. *Psychiatr Serv* 1998 ; 49 : 1163-72.
6. Velamoore VR. Neuroleptic malignant syndrome. *Recognition, prevention and management*. *Drug Saf* 1998 ; 19 : 73-82.
7. Adityan JEE, Aderibgbe YA, Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1999 ; 22 : 151-8.
8. Wolf MA, Villeneuve A. Les effets indésirables des neuroleptiques. *Encephale* 1990 ; 16 : 111-24.
9. Bourgeois M, Tignol J, Daubech JF, La Forge E, Villeger B, Bonnet JP. Hyperthermies et syndromes malins au cours des traitements neuroleptiques. *Bordeaux Med* 1982 ; 15 : 455-62.

10. Kaufmann CA, Wyatt RJ. Neuroleptic malignant syndrome. In : "Psychopharmacology : The Third Generation of Progress". Ed HY Meltzer, Raven Press, New York, 1987 ; 1421-30.

11. Rascol O, Salachas F, Montastruc JL. Syndrome malin : analogie à celui des neuroleptiques après arrêt de la lévodopa. Rev Neurol (Paris) 1990 ; 146 : 215-8.

12. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome : a pathogenic role for dopamine receptor blockade ? Neurology 1981 ; 31 : 132-7.

13. Guerrero RJ. Sympatho-adrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1999 ; 156 : 169-80.

14. Le Borgne JM, Sader R, Gauthier M, Basin B. Emploi simultané des calcibloqueurs et du dantrolène dans un syndrome malin des neuroleptiques. Reanim Soins Internes Med Urg 1986 ; 2 : 93-5.

15. Ginestet D, Kapsambelis V, Brion N. Neuroleptiques. In : "Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique". Eds JP Giroud et coll. Expansion Scientifique. Paris, 1988 ; 1209-32.

16. Mitchell RS. Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in primary tuberculosis. Ann Intern Med 1955 ; 42 : 417-27.

17. Barret JE, Miczek KA. Behavioral techniques in preclinical neuropsychopharmacology research. In : "Psychopharmacology : the fourth generation of

progress". Eds FE Bloom and DJ Kupfer, Raven Press, Ltd, New York 1995 ; 65-73.

18. Insel T, Roy B, Coyen R, Murphy D. Possible development of the serotonin syndrome in man. Am J Psychiatry 1982 ; 139 : 954-5.

19. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991 ; 148 : 705-13.

20. Sporer KA. The serotonin syndrome : implicated drugs, pathophysiology and management. Drug Saf 1995 ; 13 : 94-104.

21. Bagheri H, Fooladi A, Montastruc JL, Senard JM. Serotonin syndrome : a review of the French pharmacovigilance database. Therapie 1999 ; 52 : 280.

22. Lazartigues E, Costes S, Brefel-Courbon C, Gharib C, Tran MA, Senard JM, Montastruc JL. Réduction de l'effet presseur de la fluoxétine après blocage des récepteurs VIA de la vasopressine chez le rat conscient. Arch Mal Cœur 1999 ; 92 : 985-9.

23. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1021-2.

24. Brown TM, Skop BP. Nitroglycerin in the treatment of the serotonin syndrome. Ann Pharmacother 1996 ; 30 : 191-2.

25. Gillman PK. Serotonin syndrome : history and risk. Fundam Clin Pharmacol 1998 ; 12 : 482-91.

la lettre du pharmacologue

Annonces professionnelles

TARIFS PETITES ANNONCES

MODULES	COLLECTIVITES	PARTICULIERS
1/16 de page 43 mm L x 58 mm H	1 900 F HT	950 F HT
1/8 de page 90 mm L x 58 mm H 43 mm L x 125 mm H	3 800 F HT	1 900 F HT
1/4 de page 90 mm L x 125 mm H	7 100 F HT	3 550 F HT

* Abonnés particuliers :
profitez d'une deuxième insertion gratuite.

* Collectivités : dégressif à partir de deux insertions,
nous consulter.

* Quadri offerte.

ÉTUDIANTS, ABONNEZ-VOUS :
VOS ANNONCES SERONT GRATUITES !

MODULE

1/8 de page

MODULE

1/16 de page

Pour réserver
votre emplacement,
contactez
dès maintenant
Franck Glatigny
Tél. : 01 41 45 80 57
Fax : 01 41 45 80 45

... Abonnez-vous... Abonnez-vous... Abonnez-vous... Abonnez-vous...