



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 032/20

LE SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES EN RÉANIMATION

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/01/2020

PAR

Mr. MOHAMMED HAMDOUNI

Né le 08 Novembre 1988 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Syndrome malin des neuroleptiques – Réanimation – Traitement – Complications

JURY

M. KANJAA NABIL	PRÉSIDENT
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. HOUARI NAWFAL.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	JUGES
Professeur de Neurologie	
M. OTHEMAN YASSINE	
Professeur agrégé de Psychiatrie	
Mme. TOUZANI SOUMAYA	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'Anesthésie réanimation	

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	6
INTRODUCTION.....	7
MATERIELS ET METHODES.....	10
1. Type de l'étude	11
2. Période de l'étude	11
3. Milieu de l'étude.....	11
4. Population de l'étude.....	11
5. Recueil des données	12
6. Analyse statistique	12
RESULTATS	20
I. POPULATION DE L'ETUDE.....	21
1. Echantillon de l'étude	21
2. Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude	22
II. TERRAIN, COMORBIDITES ET MEDICATIONS	23
3. Terrain psychiatrique et comorbidités	23
4. Prise médicamenteuse	24
5. ADMISSION DU PATIENT.....	26
III. DIAGNOSTIC POSITIF	27
1. CLINIQUE.....	27
2. BIOLOGIE.....	31
3. ELIMINER UNE AUTRE CAUSE = DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	32
4. CRITERES DIAGNOSTIQUES	32
V. DIAGNOSTIC DE GRAVITE A L'ADMISSION.....	34
1. Défaillances d'organes	34
2. Biologie.....	35
3. Scores	35
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	37
A. ARRET DU TRAITEMENT EN CAUSE	37

B. MESURES DE REANIMATION ET TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	37
C. TRAITEMENT SPECIFIQUE	42
VII. EVOLUTION & MORTALITE.....	42
1. Durée de séjour en réanimation	42
2. Evolution favorable	43
3. Complications	44
4. Mortalité	45
5. Facteurs associés à la mortalité	46
6. Sortie de la réanimation.....	48
7. Réintroduction du neuroleptique	48
DISCUSSION	49
I. LE SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES : DE 1960 A AUJOURD’HUI	50
II. PHYSIOPATHOLOGIE DU SMN	51
III. INCIDENCE	56
IV. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DE NOTRE POPULATION	57
V. DIAGNOSTIC POSITIF	59
1. Facteurs de risque	59
2. Manifestations cliniques	62
3. Biologie	66
4. Critères diagnostiques	69
5. En pratique.....	72
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	74
1. Les diagnostics les plus graves	74
2. Les diagnostics à ne pas méconnaître	76
VII. DIAGNOSTIC DE GRAVITE.....	79
1. L’échelle de Sachdev [49].....	79
2. Le scores de gravité de réanimation	79
VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	83
1. PEC en réanimation et état actuel des recommandations	83
2. Gestion de l’agent en cause du SMN	84
3. Mesures de réanimation et prévention des défaillances d’organes	84
4. PEC de la rhabdomyolyse et de l’insuffisance rénale aigue (IRA).....	87
5. Traitement spécifique pharmacologique	94
6. Electroconvulsivothérapie (ECT)	95

7. Quels traitements pour quels SMN ?.....	97
8. Réintroduction du neuroleptique	99
IX. MORTALITE ET FACTEURS PRONOSTIQUES	100
X. PROPOSITION DE PROTOCOLE SIMPLIFIE DE PRISE EN CHARGE DU SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES EN REANIMATION	103
CONCLUSION	120
RESUMES	122
REFERENCES	126
ANNEXES.....	136

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Air ambiant	paCO2 : Pression artérielle en dioxyde de carbone
ADH : Hormone antidiurétique	PAL : Phosphatases alcalines
AP : Antiparkinsonien	PAM : Pression artérielle moyenne
ATCD : Antécédents	paO2 : Pression artérielle en oxygène
BE : Base excess	PAS : Pression artérielle systolique
CPK-Mb : creatine phosphokinase myocardial band	PEC : Prise en charge
DGPPN : Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde	PL : Ponction lombaire
ECG : Electrocardiogramme	PNI : Pression non invasive
EEG : Electroencéphalographie	RAS : Système rénine angiotensine aldostérone
EER : Epuration extrarénale	SaO2 : Saturation artérielle en oxygène,
EP : Embolie pulmonaire	SH : Stabilisateur de l'humeur
FC : Fréquence cardiaque	SMN : syndrome malin des neuroleptiques
FR : Fréquence respiratoire	SNS : Système nerveux sympathique
GOT : Aspartate aminotransférase	SpO2 saturation pulsée en oxygène
GPT : Alanine aminotransférase	TCA : Temps de céphaline activée
Hb : Hémoglobine	TDM tomodensimétrie
HcO3 : Bicarbonate	TP : Taux de prothrombine
Ht : Hématocrite	TVP : Thrombose veineuse profonde
IM : Intramusculaire, : Intramusculaire	USI : Unité de soins intensifs
IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase	V : Réponse verbale
INR : International Normalized Ratio	VMA2 : Transporteur vésiculaire de monoamine 2
ISRS : Inhibiteur sélectif de recapture de sérotonine	VVC : Voie veineuse centrale
IV : Intraveineuse, : Intraveineuse	VVP : Voie veineuse périphérique
LDH : Lactate deshydrogénase	Y : ouverture des yeux
M : Réponse motrice	
NLP : Neuroleptique	

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Nombre de cas de SMN au fil des années	21
Figure 2: Répartition des patients (N=20) en fonction des tranches d'âge	22
Figure 3 Associations médicamenteuses dans notre série	24
Figure 4 Répartition des patients selon le délai d'apparition des symptômes	28
Figure 5 Patient présentant un SMN	31
Figure 6 Monitoring standard et labilité hémodynamique	38
Figure 7 Répartition des patients en fonction de l'évolution	45
Figure 8 Physiopathologie simplifiée du SMN impliquant les mécanismes dopaminergiques et sympatho-adrénergiques. Adapté de	54
Figure 9 Aide au diagnostic différentiel catatonie Vs SMN. Adapté de Lang et al	78
Figure 10 Complications du SMN	85
Figure 11 Physiopathologie de l'IRA au cours de la rhabdomyolyse	89
Figure 12 Principales complications de la rhabdomyolyse et implications thérapeutiques. Adaptés de Torres et al.	90
Figure 13 Procédure d'électroconvulsivo-thérapie sous sédation	96
Figure 14 Organigramme de prise en charge du Syndrome Malin des Neuroleptiques	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome malin aux neuroleptiques. Adaptés du DSM-5	13
Tableau 2 Principales comorbidités dans notre série (N=20)	23
Tableau 3 Différents neuroleptiques utilisés chez nos patients	25
Tableau 4 Facteurs de risque de SMN décrits dans la littérature et retrouvés dans notre série	27
Tableau 5 Critères diagnostiques du SMN dans notre population	33
Tableau 6 Répartition des patients (N=20) selon le score de Sachdev	36
Tableau 7 : Principes de prise en charge respiratoire	39
Tableau 8 Profil clinico-biologique des 2 groupes de notre série	47
Tableau 9 Liste des médicaments pouvant causer un SMN	55
Tableau 10 Incidence du SMN dans différentes études	56
Tableau 11 Principaux facteurs de risque du SMN rapportés dans la littérature	59
Tableau 12 Hétérogénéité de la présentation clinico-biologique du SMN dans différentes études	65
Tableau 13 Perturbations biologiques attendues dans les formes typiques de SMN	68
Tableau 14 : Critères diagnostiques du consensus international des experts 2011 du SMN [39] et incorporés dans le DSM-V	71
Tableau 15 Les bilans suggérés nécessaires pour le diagnostic différentiel dès suspicion du SMN	73
Tableau 16: Principaux diagnostics différentiels du SMN	76
Tableau 17 : Echelle de Sachdev pour l'évaluation du SMN. Adaptée de Sachdev et al	81
Tableau 18 Score de SOFA : Sequential Organ Failure Assessment	82
Tableau 19 Recommandations du traitement spécifique en fonction des stades de SMN selon la DGPPN	98
Tableau 20 Tableau comparatif des facteurs pronostiques retrouvés dans différentes études	102

INTRODUCTION

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une urgence neuropsychiatrique diagnostique et thérapeutique secondaire à une réaction idiosyncrasique à l'utilisation d'agents antipsychotiques typiques (neuroleptiques classiques) ou atypiques (2^{ème} génération). Il est caractérisé par une myriade de signes cliniques incluant altération du statut mental, rigidité musculaire, hyperthermie et dysautonomie.

Bien que rare, avec une incidence estimée à 0,2% parmi les utilisateurs de neuroleptiques [1], ce syndrome demeure redoutable et engage le pronostic vital en l'absence d'une prise en charge précoce et adéquate, reposant essentiellement sur un traitement symptomatique et spécifique.

Si les formes bénignes peuvent être prises en charge dans un service de psychiatrie, les formes graves nécessitent obligatoirement une hospitalisation dans un service de réanimation, vu le pronostic péjoratif des différentes atteintes d'organes dont ce syndrome est responsable.

Certaines complications sont attribuées à la physiopathologie de la maladie et d'autres au séjour prolongé en réanimation et à l'immobilité. La mortalité résulte directement des manifestations dysautonomiques et des complications systémiques (infectieuses, thromboemboliques veineuses, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, insuffisance respiratoire...). Elle a diminué de 76% depuis les premiers rapports des années 60 et est actuellement estimée entre 10 et 20% [2, 3]. Ceci reflète probablement une plus grande sensibilisation à la maladie, un diagnostic plus précoce et une intervention plus agressive. Le diagnostic précoce aux urgences et l'identification des facteurs pronostiques associés à la mortalité sont de ce fait déterminants en termes de survie.

Le service de réanimation polyvalente A4 est, depuis la création des nouveaux locaux du CHU Hassan II, un centre de référence pour cette affection très grave.

Exigeant une forte suspicion clinique pour le diagnostic et le traitement, le SMN est à juste titre un syndrome plus souvent considéré que véritablement diagnostiqué, et vu sa faible incidence, les données factuelles dans la littérature sont limitées. Au Maroc, plusieurs travaux de thèses se sont intéressés à ce syndrome mais aucun, à notre connaissance, n'a traité des formes graves prises en charge dans les milieux de réanimation.

C'est dans cette démarche que s'inscrit ce travail de thèse, le but principal étant d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutif des patients hospitalisés pour SMN dans le service de réanimation A4 du CHU Hassan II depuis 2012 et d'analyser les facteurs pronostiques. L'objectif secondaire est de faire une mise au point sur les données physiopathologiques et thérapeutiques du SMN, à la lumière des actualités et des dernières recommandations afin de permettre aux cliniciens d'orienter leur prise en charge selon un protocole propre à notre contexte.

MATERIELS ET METHODES

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude longitudinale observationnelle descriptive et analytique à recrutement rétrospectif monocentrique.

2. Période de l'étude

Etude étalée sur 8 ans : Janvier 2012 – Décembre 2019.

3. Milieu de l'étude

L'étude a été menée au service de réanimation polyvalente A4 du CHU Hassan II de Fès.

4. Population de l'étude

Ont été **inclus** dans l'étude tous les patients adultes ($\text{Age} \geq 16$ ans) admis au service de réanimation polyvalente A4 durant la période de l'étude et présentant un syndrome malin aux neuroleptiques.

Le diagnostic de syndrome malin aux neuroleptiques était retenu sur les critères diagnostiques de la 5^{ème} édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) de l'American Psychiatric Association [4]. Ces critères sont regroupés dans le tableau 1.

Ont été **exclus** de l'analyse les patients qui ne répondaient pas aux critères diagnostiques du syndrome malin aux neuroleptiques et/ou dont les dossiers sont manquants ou non exploitables.

5. Recueil des données

Nous avons élaboré une fiche d'exploitation consultable à la fin de ce chapitre pour recueillir les différentes données avant de les répertorier sur un fichier EXCEL.

Les données ont été recueillies à partir du registre d'hospitalisation du service de réanimation polyvalente A4 puis des dossiers médicaux sur papier et/ou informatisés des patients.

Les paramètres recueillis étaient d'ordre démographique (Age, sexe, terrain et antécédents), diagnostique (clinique, biologique), thérapeutique et évolutif.

6. Analyse statistique

L'analyse statistique des paramètres a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 20. Les résultats sont exprimés en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives et en moyennes $\pm$ écarts types (ET) pour les variables quantitatives. La comparaison des variables quantitatives et qualitatives se fait en analyse univariée en se basant respectivement sur le test t de Student et le test du chi-2 (χ^2). Le seuil de significativité statistique est déterminé à $p=0.05$.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome malin aux neuroleptiques. Adaptés du DSM-5 [4].

→ Une exposition à un antagoniste dopaminergique, ou arrêt d'un agoniste dopaminergique, dans les dernières 72 heures ;

→ Une symptomatologie évocatrice :

- ✓ Hyperthermie > 38°C à au moins 2 reprises;
- ✓ Rigidité musculaire généralisée, en « tuyau de plomb » dans les formes sévères;
- ✓ Altération de l'état mental : délire ou altération de la conscience allant de la stupeur au coma;
- ✓ Elévation des créatines phosphokinases (CPK) au moins à 4 fois la normale;
- ✓ Activation du système nerveux autonome avec :
 - Augmentation de la fréquence cardiaque d'au moins 25% par rapport à la valeur de base ;
 - Hypersudation ;
 - Elévation de la pression artérielle systolique ou diastolique d'au moins 25% par rapport à la valeur de base ou fluctuation de la pression artérielle (changement de la diastolique ≥ 20 mm Hg ou changement de la systolique ≥ 25 mm Hg dans les dernières 24 heures) ;
 - Augmentation de la fréquence respiratoire d'au moins 50% par rapport à la valeur de base ;
 - Incontinence urinaire ;
 - Pâleur ;

→ Les symptômes ne sont pas dus à une autre substance ou à une autre condition neurologique ou générale et ne sont pas expliqués par un trouble mental sous-jacent.

FICHE D'EXPLOITATION : SMN

Identité :

- Nom & Prénom:.....
- Age : ans.
- Sexe : F ☐ M ☐
- Statut professionnel/Etudes :.....
- Statut conjugal :.....
- Index Patient :
- Numéro de dossier : /.....
- Téléphone :.....
- Ville :

Parcours du patient :

- Date d'admission aux urgences CHU.....
- Provenance :
 - Hôpital psychiatrique
 - Autre consultation
 - Domicile
- Admission en Réa :
- Durée séjour URG :
- Date de sortie/décès:
- Durée séjour Réa :
- Destination :

Antécédents :

1 /Psychiatriques :

➔ Pathologie :

➔ Prescription médicamenteuse : (Préciser nom, dose, mode d'administration et date d'introduction)

1. Neuroleptiques : classique ☐ atypique ☐ autres ☐

-
-

2. Autres :

-
-

2/Médicaux :

3/Toxiques :

4/Chirurgicaux :

Diagnostic Positif :

3. Facteurs de risque :

Antagoniste dopaminergique depuis au moins 72h ☐

Arrêt agoniste dopaminergique (72h) ☐

Sexe masculin ☐ Age ≤ 40 ans ☐ ATCD de SMN ☐ Déshydratation ☐

Trouble électrolytes ☐ NLP injectable ☐ NLP forte dose ☐ Augmentation

rapide dose NLP ☐ Agitation psychomotrice/Délirium ☐ Contention ☐
Association autres ☐ antipsychotiques ☐ Catatonie ☐

4. Clinique :

1/Manifestations végétatives :

Hyperthermie (>38°C) ☐ tachycardie ☐ Labilité tensionnelle ☐ dyspnée ☐
tachypnée ☐ Nausées ☐ vomissements/diarrhées ☐ hypersudation ☐
hypersialorrhée ☐ Incontinence urinaire ☐ tremblement ☐ dysphagie ☐
déshydratation aiguë ☐

2/Syndrome neuropsychiatrique :

Anxiété ☐ Agitation ☐ Nervosité ☐ Troubles de comportement ☐
Mutisme ☐ Confusion ☐ Désorientation ☐ Convulsion ☐
Coma (GCS :...) ☐ Etat de conscience fluctuant ☐

3/signes neuromusculaires :

Rigidité ☐ troubles de coordination ☐ Trémor ☐
bradykinésie ☐

5. Biologique

- CPK : UI/L (N) CPK-Mb : UI/I (N)
- GOT : UI/L ; GPT : UI/L PAL:
- LDH : UI/L
- Urée : g/L
- Créatinine : mg/L (N)
- Leucocytes :

6. Diagnostic différentiel :

- Bilan infectieux (PL.....) :
- Bilan toxicologique :
- Bilan métabolique :
- Bilan neurologique (TDM, EEG...) :
- Traitement sérotoninergique :

PEC en milieu de réanimation

➔ Evaluation à l'admission :

➤ Hémodynamique :

- PAM : ☐ < 65 mmHg ☐ > 65mmHg ☐

- PAS :
- FC :

➤ **Respiratoire :**

- FR :
- Dyspnée : Oui ☐ Non ☐
- Signe de lutte : Oui ☐ Non ☐
- Auscultation pulmonaire :
- SaO₂ : % (AA)
- Radiographie de thorax :

➤ **Neurologique :**

- Score de Glasgow : / 15. (Y : V : M :)
- Rigidité musculaire Non ☐ Oui ☐
- Déficit neurologique : Non ☐ Oui
- Réflexes :

➤ **Métabolique :**

- Gaz de sang : pH= paO₂= paCO₂= HCO₃⁻=
SaO₂=
- Glycémie capillaire :g/l
- Hb..... g/dL Ht : % Fer :
- Leucocytes:.....
- Bilan d'hémostase : TP : % TCA : INR :
Plaquettes :
- Ionogramme : Urée : g/L Créatinine : mg/L
Kaliémie :mmol/L Natrémiemmol/L Glycémie :
g/L Calcémie : Magnésémie : Posphates :
- Gaz de sang : pH : PaCO₂ :mmHg HCO₃⁻ :mmol/L
BE : PaO₂ :mmHg
- Taux de lactate :
- Bilan de rhabdomyolyse : CPK : UI/L CPK mb : UI/L

➔ **TRAITEMENT:**➤ ***Arrêt du traitement neuroleptique:*** J.....➤ **Mise en condition :**

- Monitoring :

SpO₂ ☐FR ☐ECG ☐Température ☐PNI ☐

Sonde gastrique ☐Sonde vésicale ☐

Echelle de sédation

- Voies d'abord vasculaire :

VVP ☐ nombre :VVC ☐VV fémorale ☐➤ **PEC respiratoire**

- Position demi-assise ☐

- Ventilation artificielle invasive ☐

*Initiale : Indication :

Durée moyenne de ventilation :

*Secondaire : Indication :

Durée moyenne de ventilation :

- Ventilation non invasive ☐

*mode :

*durée moyenne de ventilation :

- Oxygénothérapie ☐

Masque à haute concentration ☐Lunettes ☐Masque nébuliseur ☐

Débit :

- Kinésithérapie respiratoire ☐

- Trachéotomie ☐ Indication : A J..... hospitalisation

➤ **Prise en charge hémodynamique**

- Remplissage vasculaire ☐

Solutés.....

Dose.....

- Réhydratation orale ☐

J.....

- Catécholamines ☐

- Traitement antihypertenseur ☐

- Traitement antiarythmique ☐

➤ **PEC de la fièvre** Refroidissement :

Paracétamol :

➤ **Prévention antithrombotique** :➤ **Prévention de l'ulcère de stress** :➤ **Correction des troubles électrolytiques** ☐ – Préciser :

➤ **PEC de l'agitation :** ☐ Benzodiazépines ☐ Contention ☐

Autres :

➤ **Traitement Spécifique :**

• Myorelaxant (dantrolène) : Non ☐ Oui ☐ Durée : Dose.....

• Bromocriptine : Non ☐ Oui ☐ Durée :
Dose.....

➤ **Autres traitements :**

.....

Evolution :

➤ Clinico-biologique :

<u>Jour d'hospitalisation</u>	<u>Fièvre</u>	<u>Rigidité</u>	<u>CPK</u>	<u>CPK mb</u>	<u>Urée</u>	<u>Créatinine</u>
J1						
J2						
J3						
J4						
J5						
J6						
J7						

Rigidité : Importante (+++)

Modérée (++)

faible (+)

➤ Complications : Préciser type, J ? et traitement

▪ Pneumopathie d'inhalation :

Germe :

Antibiothérapie :

▪ Atélectasie :

▪ Sepsis :

▪ Thromboemboliques: TVP ? EP ?

▪ Escarres :

▪ Insuffisance rénale : Diurèse ? Furosémide ? Dialyse ?

▪ Crises convulsives :

▪ Neuromyopathie de réanimation :

▪ Défaillance cardiaque :

▪ Défaillance hépatique :

▪ Autres :

➤ Décès : ☐ A J D'hospitalisation

Si oui, Cause :

➤ Favorable : J.....

Réintroduction neuroleptique ? J ? Type neuroleptique

RESULTATS

I. POPULATION DE L'ETUDE

1. Echantillon de l'étude

Pendant la période de l'étude étalée de Janvier 2012 à Décembre 2019, nous avons colligé :

- **6090** hospitalisations au sein du service de réanimation polyvalente A4 du CHU HASSAN II de Fès.
- **Vingt cas** de syndrome malin aux neuroleptiques, ce qui constituait **0,3%** de l'ensemble des hospitalisations.

Le pic de cas de SMN a été noté en 2018 avec une prévalence de 1,3% (10 cas pour 785 hospitalisations) (Figure 1).

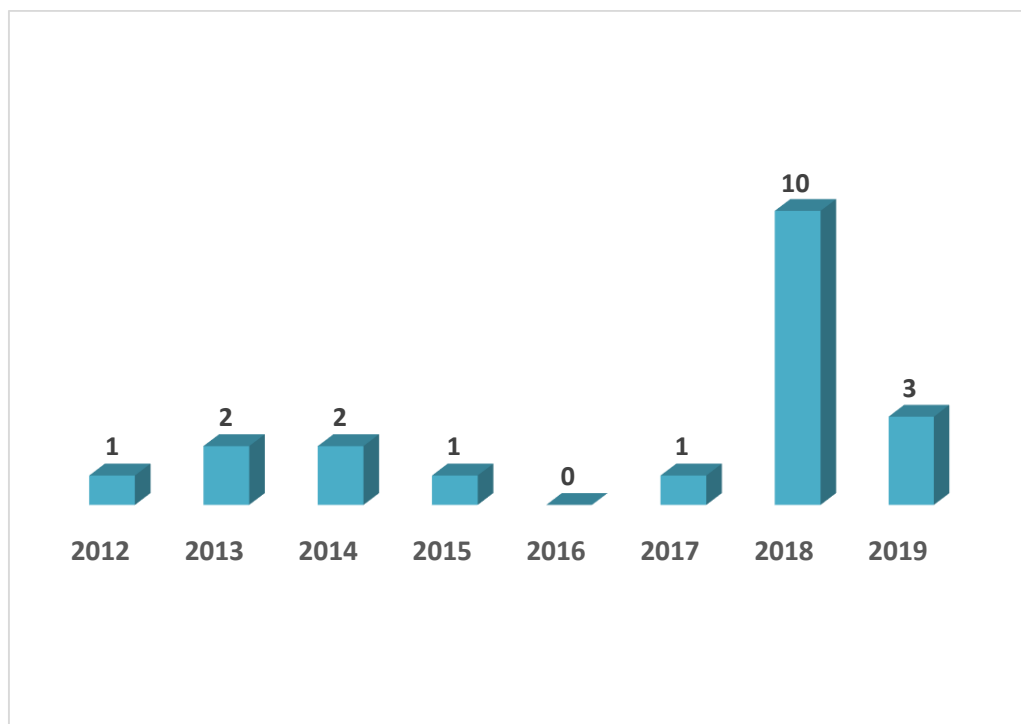


FIGURE 1 : NOMBRE DE CAS DE SMN AU FIL DES ANNEES

2. Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

- L'âge moyen de nos patients est de 36,6 ans $\pm$ 19,49, avec des extrêmes allant de 18 à 84 ans (Figure 2).
- Le **sexe ratio** Hommes/Femmes de notre population est de 4 (16H /4F).
- Concernant le **statut conjugal**, on notait 13 patients célibataires et 7 patients mariés.
- Le **niveau d'étude** : 14 patients (70%) avaient un niveau d'étude primaire, 5 patients n'ont jamais été scolarisés et 1 patient avait un niveau d'études supérieures.
- Le **statut professionnel** : 18 patients étaient sans profession (90%) et 2 patients exerçaient une profession manuelle.
- 16 patients (80%) étaient d'**origine** urbaine et 4 d'origine rurale.

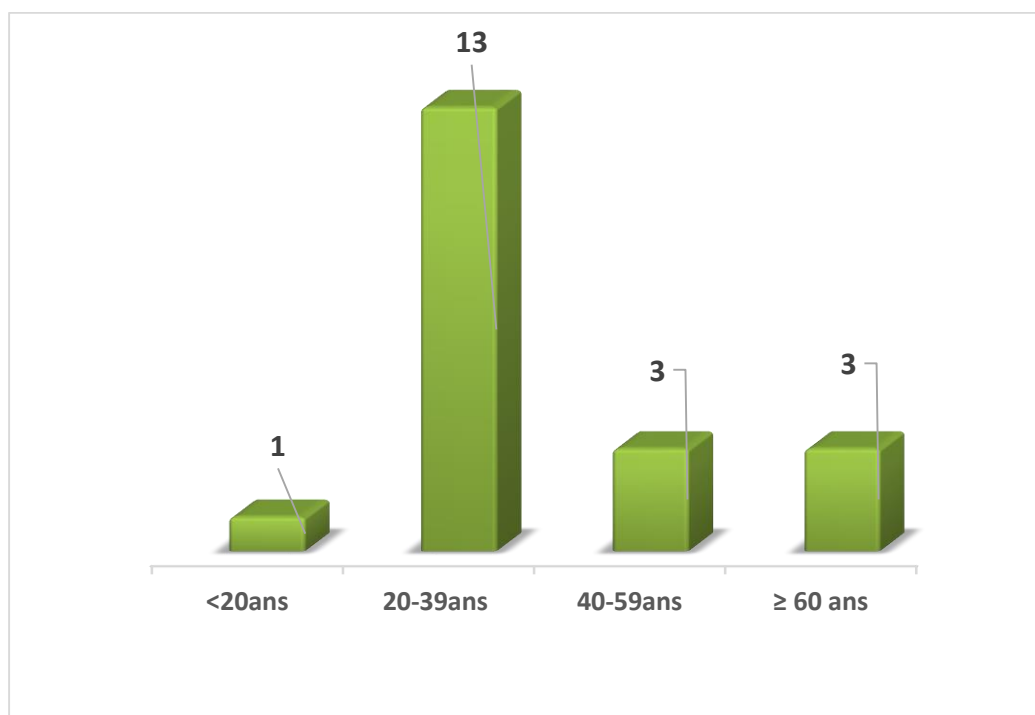


FIGURE 2: REPARTITION DES PATIENTS (N=20) EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE

II. TERRAIN, COMORBIDITES ET MEDICATIONS

3. Terrain psychiatrique et comorbidités

- Dans notre série, 45% des patients étaient suivis pour une schizophrénie justifiant la mise sous neuroleptiques.
- Cinq de nos patients avaient des habitudes toxiques :
 - Tabagisme : 5 patients ;
 - Cannabisme : 3 patients.
- Deux patients avaient un retard psychomoteur.
- Aucun de nos patients n'avait d'antécédent d'un SMN antérieur (Tableau 2).

TABLEAU 2 PRINCIPALES COMORBIDITES DANS NOTRE SERIE (N=20)

TERRAIN		NOMBRE PATIENTS	%
Pathologie psychiatrique sous-jacente	Schizophrénie	9	45
	Trouble bipolaire	4	20
	Psychose	3	15
	Démence sénile	1	5
	Maladie hallucinatoire	1	5
	Accès psychotique aigu	1	5
	Agitation psychomotrice	1	5
Habitudes toxiques et addictions	Tabagisme	5	25
	Cannabisme	3	15
Autres comorbidités			
	Retard psychomoteur depuis l'enfance (+ Electro convulsivothérapie)	2	10
Antécédents de SMN		0	0

4. Prise médicamenteuse

- La prescription médicamenteuse dans notre série était exclusivement à visée psychiatrique.
- Les neuroleptiques de première génération dits classiques étaient les plus utilisés (**80 % des patients**) (Tableau 3), souvent prescrits en association (**87,5 %**) entre eux, aux neuroleptiques dits atypiques ou à d'autres médicaments psychotropes (Figure 3).
- Les neuroleptiques de deuxième génération dits atypiques étaient utilisés chez 11 de nos patients (**55 %**) essentiellement en association.
- La monothérapie était notée chez **3 patients** : **1 cas sous NL atypique seul et 2 cas sous NL classique seul.**
- Le **mode d'administration** était essentiellement oral (N=16) alors que la voie parentérale (intramusculaire/intraveineuse) a été utilisée chez 4 patients.
- La **durée moyenne** du traitement neuroleptique était de **8,5 ± 7,54 jours** avec des extrêmes allant de 1 à 30 jours

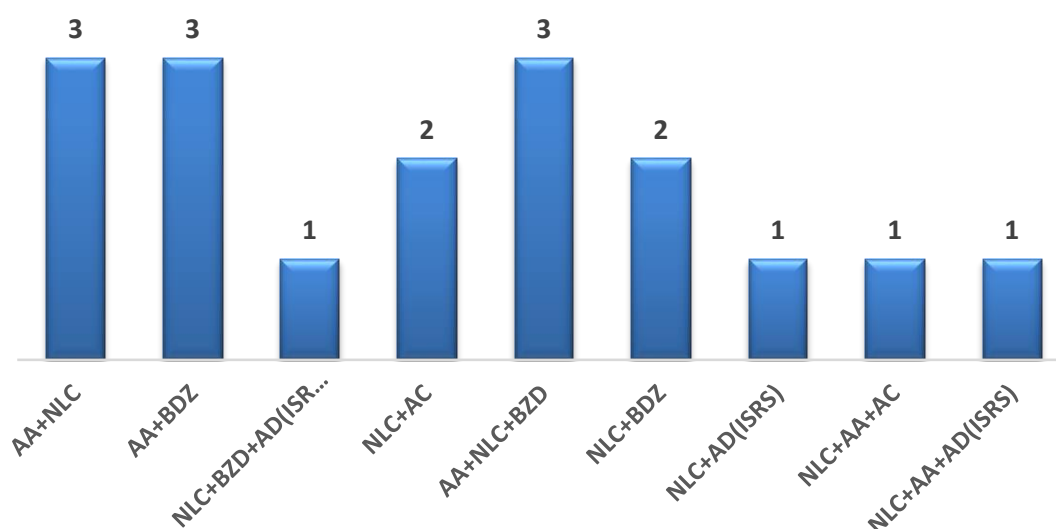


FIGURE 3 ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES DANS NOTRE SERIE

NLC : Neuroleptique classique, AA : antipsychotique atypique BZD : Benzodiazépine, AD ISRS : Inhibiteur sélectif de recapture de sérotonine, AC : Anti Cholinergiques.

Tableau 3 Différents neuroleptiques utilisés chez nos patients

NEUROLEPTIQUE		Dose administrée	Nombre patients (%)
CLASSIQUE (80 %)	Haloperidol (Haldol®)	60 à 120 gouttes	8 (40%)
	Lévomépromazine (Nozinan®)	100 à 600 mg/j	7 (35%)
	Chlorpromazine (Largactil®)	150 mg/j	7 (35%)
	Rispéridone (Prisdal® ; Isperid®)	2 à 6 mg/j	5 (25%)
	Pipotiazine (Piportil®)	25 mg/semaine	2 (10%)
	Fluphenazine (Modecate®)	50 mg/semaine	1 (5%)
ATYPIQUE (55 %)	Rispéridone (Prisdal® ; Isperid®)	2 à 6 mg/j	5 (25%)
	Olanzapine (Ranozyp® ; Xautis)	5 à 10 mg/j	3 (15%)
	Amisulpride (Solian®)	100 mg/j	2 (10%)
	Quetiapine (Seroquel®)	200 à 400 mg/j	1 (5%)

5. ADMISSION DU PATIENT

- Le parcours du patient avant son admission en réanimation est représenté comme suit :

→ Délai moyen de consultation (jours)	1,3 ± 1,52 (extrêmes 0–5)
→ Service référent	
○ Urgences CHU Hassan II (Patients externes)	6 patients (30%)
○ Service de psychiatrie du CHU Hassan II (via les urgences)	14 patients (70%)
→ Durée moyenne de séjour aux urgences (jours)	1,5 ± 1,70 (Extrêmes 0 – 6)

III. DIAGNOSTIC POSITIF

1. CLINIQUE

a. Facteurs de risque

TABLEAU 4 FACTEURS DE RISQUE DE SMN DECRITS DANS LA LITTERATURE ET RETROUVES DANS NOTRE

SERIE

FACTEURS DE RISQUE	NOMBRE DE CAS	%
Exposition à un antagoniste dopaminergique dans les dernières 72h	20	100
Arrêt d'un agoniste dopaminergique dans les dernières 72 heures	0	0
Antécédents de SMN	0	0
Sexe masculin	16	80
Age $\leq$ 40 ans	15	75
Association d'autres neuroleptiques	11	55
Neuroleptique à forte dose	0	0
Neuroleptique injectable	4	20
Catatonie	4	20
Déshydratation	3	15
Agitation psychomotrice /délirium	3	15
Contention	1	5
Augmentation rapide de neuroleptiques	2	10
Troubles hydro-électrolytiques	1	5

b. Délai Exposition aux neuroleptiques – Symptomatologie

Le délai moyen entre l'introduction des neuroleptiques et le début de la symptomatologie était de $7,6 \pm 7,13$ jours avec des extrêmes de 0 à 30 jours (Figure4).

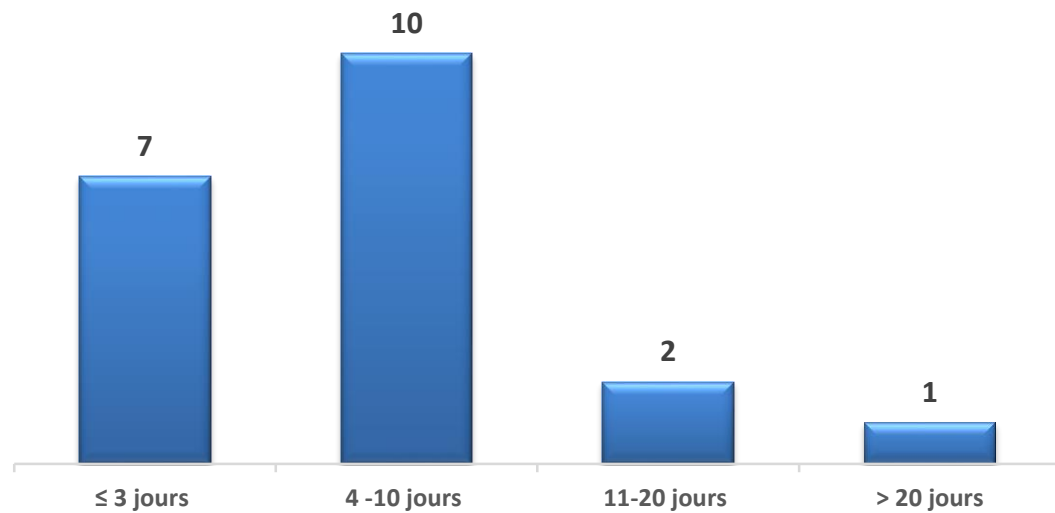


FIGURE 4 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE DELAI D'APPARITION DES SYMPTOMES

c. Manifestations cliniques

- **Hyperthermie** : 65% des patients (N=13) présentaient une température > 38°C à leur admission.
- **Syndrome neuropsychique** : 65% des patients (N=13) présentaient une altération de l'état mental allant du délire jusqu'à l'altération de la conscience.

Anxiété	0 patient
Agitation	3 patients (15%)
Nervosité	1 patient (5%)
Trouble de comportement	1 patient (5%)
Mutisme	4 patients (20%)
Confusion	4 patients (20%)
Désorientation	1 patient (5%)
Convulsion	0 patient
Etat de conscience fluctuant	7 patients (35%)
GCS (moyenne et extrêmes)	13 (10-15)

➔ **Rigidité : 90 % des patients (N= 18)** présentaient une rigidité généralisée en tuyau de plomb.

➔ **Manifestations neurovégétatives**

Fréquence cardiaque (FC)	
• Augmentation de la fréquence cardiaque	9 cas (45%)
• FC moyenne (batt/min)	97,5 ±24,01 (56–140)
Fréquence respiratoire (FR)	
• Augmentation de la fréquence respiratoire	5 patients (25%)
• FR moyenne (c/min)	18,9 ±4,80 (13–30)
Pression artérielle (PA)	
• Fluctuation de la PA	4 patients (20%)
• Elévation de la PA	10 patients (50%)
• PAS moyenne (mm Hg)	137,75± 23,31 (90–200)
• PAD moyenne	78,25 ±11,61 (60–100)
Hypersudation	2 patients (10%)
Incontinence urinaire	0 patient
Pâleur	0 patient
Troubles digestifs	
• Dysphagie	3 patients (15%)
• Hyper salivation	4 patients (20%)
• Nausées/Vomissements/Diarrhées	0 patient



FIGURE 5 PATIENT PRESENTANT UN SMN

(SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE A4 DU CHU HASSAN II DE FES)

2. BIOLOGIE

→ RHABDOMYOLYSE :

- Tous nos patients présentaient un taux de CPK > 4 fois la normale.
- Le taux moyen de CPK dans notre série était de $4810 \text{ UI/l} \pm 9789,21$ avec des extrêmes allant de 626 à 42670 UI/l.
- Le taux moyen de CPK-MB dans notre série était de $142,8 \text{ UI/l} \pm 268,44$ avec des extrêmes allant de 24 à 1246 UI/l.

→ Hyperleucocytose :

- 11 patients (55%) présentaient un taux de leucocytes > 10000 éléments/ mm^3 .

→ Cytolyse hépatique :

- 10 patients (50%) présentaient un taux de GOT > 2 fois la normale.

3. ELIMINER UNE AUTRE CAUSE = DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le bilan demandé pour éliminer une autre condition neurologique ou générale ou un trouble mental sous-jacent était comme suit :

Evaluation par un psychiatre	20 patients (100 %)
Bilan toxicologique	1 patient (5 %)
Imagerie cérébrale (TDM et/ou IRM)	9 patients (45 %)
Artériographie cérébrale	1 patient (5 %)
Electroencéphalogramme (EEG)	2 patients (10 %)
Bilan métabolique	20 patients (100 %)
Bilan infectieux	
Urinaire	5 patients (25 %)
Ponction lombaire	5 patients (25 %)
Hémocultures	2 patients (10 %)

4. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le tableau 5 regroupe la répartition des patients selon les critères diagnostiques des différentes classifications.

TABLEAU 5 CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SMN DANS NOTRE POPULATION

Classification	Critères requis	Nombre de patients répondant aux critères
DSM-5 ¹	Pas de critères spécifiques	20 (100%)
DSM-IV ²	2 critères A et au moins 2 critères B et Critères C et D	11 (55%)
Nierenberg et al ³	Critère essentiel et 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 3 critères mineurs	13 (65%)
Sachdev Rating Scale ⁴	Score total > 8 et score ≥ 2 dans au moins 3 domaines	17 (85%)

¹**Critères DSM-5** : Hyperthermie, rigidité, altération de l'état mental, élévation CPK, hyper métabolisme et labilité du système nerveux sympathique après exposition à un antagoniste dopaminergique ou arrêt d'un agoniste dopaminergique, et avec un bilan différentiel (infectieux, toxique, métabolique et neurologique) négatif.

²**DSM-IV** : **Critères A** : rigidité musculaire, hyperthermie associée à l'utilisation d'un antipsychotique ; **Critères B** : sueurs, PA élevée ou labile, tachycardie, incontinence, dysphagie, mutisme, tremblement, fluctuation état de conscience de la confusion au coma, hyperleucocytose, rhabdomyolyse biologique. **Critère C** : Symptômes dans A et B non dus à une autre substance ou autre condition médicale ou neurologique ; **Critère D** : Symptômes dans A et B non dus à un trouble mental.

³**Nierenberg et al** : **Critère essentiel**: introduction ou arrêt récent d'un NL ou autre antagoniste dopaminergique ; **Critères majeurs** : hyperthermie > 38°C sans autre cause évidente, rigidité musculaire « tuyau de plomb », CPK > 3N, dysautonomie (au moins 2 : sueurs, tachycardie, PA élevée ou basse), altération conscience ; **Critères mineurs** : dysautonomie (incontinence urinaire, arythmies ou 1 signe dysautonomie majeure), autres signes extrapyramidaux (tremblement, mouvements choréiformes..), troubles respiratoires (dyspnée, tachypnée, hypoxémie..), hyperleucocytose.

⁴**Sachdev Rating Scale** : I/ **Température orale** ; II/ **Symptômes extrapyramidaux** : rigidité, dysphagie, tremblement de repos ; III/ **Dysautonomie** : PAS élevée, PAD élevée, tachycardie, sueurs, incontinence, tachypnée ; IV/ **Altération de la conscience** ; V/ **Catatonie/Mouvements anormaux** ; VI/ **Biologie** : CPK, leucocytes.

V. DIAGNOSTIC DE GRAVITE A L'ADMISSION

1. Défaillances d'organes

Hémodynamique	FC $\geq$ 100 battements/min	9 patients (45%)
	PAS $\geq$ 150 mmHg	4 patients (20 %)
	PAD $\geq$ 100 mmHg	1 patient (5%)
	PAS < 90 mmHg	0 patient
	PAM < 65 mmHg	0 patient
	Hémoconcentration biologique	9 patients (45%)
Respiratoire	Détresse respiratoire aiguë (clinique et/ou gazométrique) ¹	5 patients (25%)
	Radiographie thoracique anormale ²	8 patients (40%)
	Recours à la ventilation mécanique à l'admission	0 patient
Neurologique	Coma sans réponse aux stimuli	0 patient
	GCS	13 $\pm$ 1,41 (extrêmes entre 10 et 15)
Rénale	Insuffisance rénale aiguë (Diurèse < 0,5 ml/kg/h et/ou créatinine > 12 mg/l)	3 patients (15%)
	Clairance créatinine (ml/min/1,73m ²) < 60	4 patients (20%)
	Urée > à 0,50 g/l	4 patients (20%)
	Taux moyen Urée	0,54 $\pm$ 0,99 (0,09 – 4,6)
Hémato	Plaquettes < 150000 éléments / mm ³	4 patients (20%)
hépatique	TP < 50%	0 patient
	Bilirubine totale > 20 mg/l	Non demandé

¹ SpO₂ < 90% à l'air ambiant et/ou FR > 22 cycles/min et/ou PaO₂/FiO₂ $\leq$ 300 ;

² Images radiologiques pathologiques : foyers de pneumopathie (3 patients), atélectasie (3 patients), opacités alvéolaires évocatrices d'OAP (1 patients), syndrome bronchique (1 patient).

2. Biologie

CPK > 10000 UI/l	2 patients (10%)
Leucocytes > 30000 éléments/mm ³	0 patient
Kaliémie > 5 mmol/l	2 patients (10%)
Taux de lactates	Demandé chez 3 patients > 2 mmol/l chez 1 patient

3. Scores

Quick SOFA ≥ 2	5 patients (25%)
Score Sachdev Rating Scale (Tableau 6)	11 $\pm$ 3,09 (Extrêmes entre 3 et 14)

TABLEAU 6 REPARTITION DES PATIENTS (N=20) SELON LE SCORE DE SACHDEV

PATIENTS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
I/ Température	3	4	3	0	3	3	3	3	3	4	0	0	3	4	3	2	3	0	3	0
II/ Syndrome extrapyramidal	3	3	3	2	2	4	4	3	3	4	5	3	5	3	3	3	5	0	0	2
III/ Dysautonomie	0	1	1	0	1	3	1	1	0	1	1	4	2	1	1	2	1	0	0	0
IV/ Altération conscience	3	0	3	0	0	0	3	0	0	3	2	3	0	0	2	3	0	0	0	3
V/ Catatonie/ dyskinésies	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	2
VI/ Biologie	3	3	4	3	3	4	3	2	4	2	3	4	2	3	4	2	3	3	3	3
TOTAL	12	11	14	7	9	14	14	9	11	14	11	14	14	11	13	12	14	3	6	10

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. ARRET DU TRAITEMENT EN CAUSE

- Le traitement psychotrope a été arrêté chez tous les patients (100%) dès la suspicion du diagnostic de SMN.
- Le délai moyen de l'arrêt avant l'admission en réanimation était de 2,8 jours $\pm 1,36$ (extrêmes entre 0 et 6).
- L'arrêt a été initié au service de psychiatrie chez 14 patients et dès l'admission aux urgences chez 6 patients.

B. MESURES DE REANIMATION ET TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

a. Mise en condition et monitoring

- Tous nos patients ont bénéficié de :
 - ✓ Mise en position demi-assise.
 - ✓ Monitoring standard (Figure 6) de la fréquence et du rythme cardiaque (cardioscope), de la pression artérielle non invasive, de la saturation pulsée en oxygène (oxymètre de pouls).
 - ✓ Monitoring de la température axillaire.
 - ✓ 2 abords veineux périphériques de bon calibre 18 - 16 G dans tous les **cas.**
 - ✓ Monitoring biologique : numération formule sanguine + plaquettes, bilan hépatique, fonction rénale, bilan d'hémostase, bilan électrolytique et glycémie, CRP.
 - ✓ Monitoring radiologique thoracique.
 - ✓ Monitoring de la diurèse par sondage vésical chez 7 patients (35%), diurèse non invasive chez 13 patients (65%)

- La mise en place d'une sonde naso-gastrique a été nécessaire chez 5 patients (25%).
- Le monitoring du taux de lactates a été rapporté chez 3 patients.
- Les gaz du sang ont été réalisés chez 7 patients.
- Aucun cas de cathétérisme artériel n'a été rapporté.
- 4 patients (20%) ont bénéficié d'un cathétérisme veineux central écho guidé en site jugulaire interne pour remplissage vasculaire, monitoring de la pression veineuse centrale et/ou administration de catécholamines.
- Aucun cas de cathétérisme veineux fémoral n'a été rapporté.



FIGURE 6 MONITORAGE STANDARD ET LABILITE HEMODYNAMIQUE

(SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE A4 DU CHU HASSAN II DE FES)

b. Prise en charge respiratoire

- L'oxygénothérapie a été prescrite à tous les patients et administrée aux lunettes, par masque nébuliseur ou à haute concentration.
- Tous les patients ont bénéficié à un moment de leur prise en charge d'une kinésithérapie respiratoire avec mesures posturales, spirométrie incitative et drainage des sécrétions bronchiques.
- Le recours à la **ventilation mécanique invasive** a été nécessaire chez 4 patients (20%), sur des critères :

- ✓ Neurologiques chez 2 patients.
- ✓ Respiratoires chez 1 patient.
- ✓ Hémodynamiques chez 1 patient.
- La **durée moyenne de la ventilation invasive** était de 14,75 avec des extrêmes de 1 à 28 jours.
- La trachéotomie a été réalisée chez 2 patients pour sevrage respiratoire à J 4 et J 13 de l'intubation chez l'un et l'autre.
- 1 seul patient a bénéficié de **ventilation non invasive** avant le recours à la ventilation invasive.

TABLEAU 7 : PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE

Prise en charge respiratoire	
Position demie assise	20 patients (100%)
Oxygénothérapie	20 patients (100%)
Kinésithérapie respiratoire	20 patients (100%)
Ventilation non invasive	1 patient (5%)
Ventilation artificielle invasive (VAI) :	
Primaire	0 patient
Secondaire	4 patients (20%)
Trachéotomie	2 patients (10%)

c. Prise en charge hémodynamique

- Tous les patients ont bénéficié d'un remplissage vasculaire par **les cristalloïdes** (Sérum salé 0,9% et/ou Ringer Lactates).
- Les **colloïdes** type PLASMION n'ont été administrés chez **aucun patient**.
- La **réhydratation par voie orale** était adoptée chez **11 patients** (55%).
- Le **recours aux catécholamines** a été noté chez **1 patient** : adrénaline pour défaillance hémodynamique post-arrêt cardiaque.
- Le **traitement antihypertenseur** était nécessaire chez 1 patient: nicardipine en perfusion intraveineuse continue à la dose de 2-6 mg/h.
- Aucun recours à un traitement anti arythmique n'a été noté.

d. Support rénal

- Tous les patients ont bénéficié d'une optimisation de la volémie et d'une éviction des produits néphrotoxiques.
- La **diurèse forcée par les diurétiques** (furosémide injectable) a été notée chez **1 patient**.
- Le recours à **une épuration extra rénale** a été nécessaire chez **1 patient** devant une anurie persistante avec hyperkaliémie.

e. Traitement de la fièvre

- Tous les patients ont bénéficié de mesures physiques de lutte contre l'hyperthermie adaptées au degré de la température.
- 5 patients (25%) aux températures $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ont bénéficié d'antipyrétiques injectables (Paracétamol).

f. Traitement à tropisme neuromusculaire

Traitement de l'agitation /délire	Diazépam	
	Midazolam	5 patients (25%)
	Clonazépam	
	Contention	1 patient (Trouble Obsessionnel Compulsif responsable de kératite)
Traitement de la rigidité = Myorelaxants	Thiocolchicozide	
	Baclofène	5 patients (25%)

g. Support énergétique et nutritionnel

- ➔ Tous les patients ont bénéficié d'un apport énergétique à base de sérum glucosé 5% et d'un équilibre électrolytique.
- ➔ Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle : 15 en alimentation orale et 5 en gavage entéral par sonde naso-gastrique. L'association à une alimentation parentérale a été nécessaire chez 3 patients.

h. Prévention de l'ulcère gastrique de stress

- ➔ Tous les patients ont reçu une **protection gastrique contre l'ulcère de stress** à base d'inhibiteurs de la pompe à protons ou à défaut de ranitidine.

i. Prévention de la maladie thromboembolique

- ➔ Elle s'est basée sur une héparine de bas poids moléculaire en injection sous-cutanée chez tous les patients quand la clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min/1,73m².
- ➔ Une héparine non fractionnée était utilisée chez 3 patients.

j. Nursing et prévention des complications du décubitus

- Tous les patients ont bénéficié d'un nursing consistant en :
 - ➔ Des soins réguliers des yeux, de la bouche et du corps.
 - ➔ Des changements réguliers de la position et utilisation de matelas anti-escarres en cas de difficulté à la mobilité active.
 - ➔ Une kinésithérapie motrice avec mobilisation précoce dès que possible.

C. TRAITEMENT SPECIFIQUE

- Aucun patient n'a été mis sous dantrolène ni bromocriptine.
- Aucun patient n'a bénéficié d'électroconvulsivothérapie.

VII. EVOLUTION & MORTALITE**1. Durée de séjour en réanimation**

La durée moyenne de séjour en réanimation était de **10,1 jours $\pm$ 15,42** avec des extrêmes allant de **1 à 67 jours**.

2. Evolution favorable

L'évolution globale était favorable (survie) chez 90% des patients, avec amélioration de la température, de la rigidité, des taux de CPK et de la fonction rénale chez la majorité des patients dans des délais variables :

Paramètres d'évolution favorable	Nombre de patients	Délai moyen d'amélioration par rapport à l'arrêt du NL (en jours)	Délai moyen d'amélioration par rapport à l'admission en réanimation
Température ($T \leq 38^{\circ}\text{C}$)	20 (100%)	$3,84 \pm 1,28$ [1 ; 5]	$1,46 \pm 0,52$ [1 ; 2]
Rigidité	18 (90%)	$5,2 \pm 2,16$ [2 ; 11]	$2,73 \pm 1,38$ [2 ; 7]
CPK ≤ 4 N	14 (70%)	$5,92 \pm 2,3$ [3 ; 10]	$3,28 \pm 2,5$ [1 ; 9]
Fonction rénale	17 (85%)	$4,3 \pm 1,52$ [3 ; 6]	2 ± 1 [1 ; 3]

3. Complications

Respiratoires	Pneumopathie communautaire d'inhalation	2 cas
	Pneumopathie liée aux soins à <i>Acinobacter Baumanii</i>	1 cas (5%)
Infectieuses	Bactériémies	2 cas (10%)
	Erysipèle membre supérieur sur lymphangite	1 cas (5%)
	Infection urinaire à <i>Candida Albicans</i>	1 cas (5%)
Rénales	Insuffisance rénale aigue persistante (RIFLE 3)	1 cas (5%)
Neurologiques	Crises convulsives partielles	1 cas (5%)
	Hémorragie cérébrale sur rupture de MAV	1 cas (5%)
Thromboemboliques		0 cas
De décubitus : Escarres aux points d'appui		2 cas (10%)
Neuromyopathie de réanimation		2 cas (10%)

4. Mortalité

- 2 cas de décès ont été enregistrés dans notre population (Figure 7).
- Le taux de mortalité global dans notre série de 20 patients était donc de 10%.
- Le délai moyen entre l'admission en réanimation et le décès était de 4 jours $\pm 1,41$ avec des extrêmes allant de 3 à 5 jours.
- Les causes de décès étaient en rapport avec la défaillance rénale :
 - 1 décès dans un tableau de choc cardiogénique sur OAP massif.
 - 1 décès dans les suites d'une arythmie sévère.

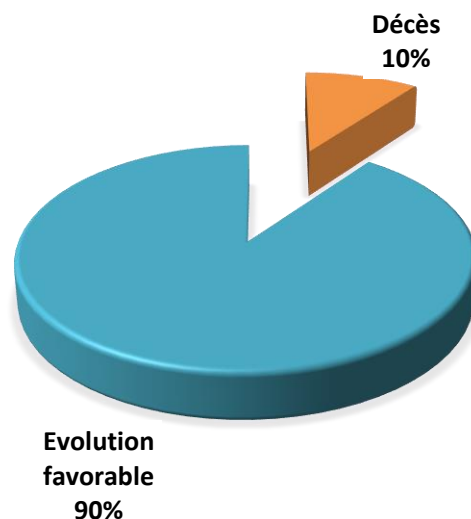


FIGURE 7 REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'EVOLUTION

5. Facteurs associés à la mortalité

- Le tableau 8 compare les caractéristiques clinico-biologiques entre les 2 groupes « décédés » et « survivants ».
- La comparaison statistique des paramètres clinico-biologiques entre les 2 groupes est non réalisable vu le nombre faible de patients dans le groupe « décès ». Par conséquent, l'analyse des facteurs prédictifs de mortalité n'a pas pu se faire.

TABLEAU 8 PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE DES 2 GROUPES DE NOTRE SERIE

Paramètres clinico-biologiques	Groupes	
	Décédés (N=2)	Survivants (N=18)
Age (Années)	71,5 ±16,26 (60-83)	32,7 ±15,8 (18 -84)
Délai de consultation	< 24 heures	1,52 ±1,5 (0-5)
Admission depuis le domicile	50 %	27,7 %
Durée du traitement NL (jours)	7 ±1,4 (6-8)	9,1 ±7,9 (1-30)
Durée de séjour aux urgences (jours)	2 ±1,4 (1-3)	1,5 ±1,7 (0-6)
GCS admission	13	13,64 ±1,49 (10 -15)
FC (bpm) admission	85 ±7,07 (80-90)	98,88 ±24,92 (56 -140)
PAD (mmHg) admission	80 ±14,14 (70-90)	78,05 ±11,77 (60-100)
PAS (mmHg) admission	130 ±14,14 (120-140)	138,61 ±24,24 (90-200)
Température (°C)	37,65 ±0,92 (37-38,3)	38,11 ±1,06 (35-39)
Manifestations neurovégétatives	0	72,2 %
Rigidité	100 %	88,8 %
Quick SOFA	1 ±1 (0-2)	0,88 ±0,75 (0-2)
Sachdev scale rate	12,5 ±1,5 (11-14)	11 ±3,19 (3 -14)
CPK (UI/L)	21964 ±29282,70 (1258 - 42670)	2904 ±4265,86 (626 - 19176)
CPK mb (UI/L)	647,5 ±846,40 (49-1246)	86,72 ±71,45 (24 -327)
Leucocytes (10 ³ el/mm ³)	9,7 ±1,97 (8,38-11,17)	11,31±5,04 (4,89-25)
GOT (UI/L)	366 ±376,18 (100-632)	71,22 ±62,84 (17 -296)
GPT (UI/L)	148,5 ±136,47 (52-245)	41,72 ±33,71 (10-155)
Créatinine (mg/l)	102 ±134,35 (7-197)	8,55 ±2,22 (5-14)
Urée (mg/l)	2,45 ±3,02 (0,29-4,6)	0,33 ±0,28 (0,09 -1,23)
TP (%)	56,5 ±9,19 (50-63)	87,05 ±8,72 (69-100)
Plaquettes (10³ el/mm³)	97 ±29,69 (76-118)	246,05 ±78,25 (147-444)
Kaliémie	4,8 ±2,8 (2,8-6,8)	3,86 ±0,54 (2,7-5,1)
Délai arrêt du NL (jours)	2 ±1,4 (1-3)	2,9 ±1,3 (0-6)
Ventilation mécanique	100 %	11,11 %
Dialyse	50 %	0
Infection pulmonaire	0	16,6%
Complication thrombo-embolique	0	0
Durée de séjour en réanimation	3,5 ±2,12 (2-5)	10,83 ±16,11 (1-67)

6. Sortie de la réanimation

- La sortie de réanimation des 18 patients survivants s'est faite vers :

→ Service de neurologie	2 patients (10 %)
→ Domicile	6 patients (30 %)
→ Service de psychiatrie	10 patients (50 %)

7. Réintroduction du neuroleptique

- La réintroduction d'un traitement neuroleptique atypique à faibles doses a été réalisée, après une fenêtre thérapeutique de 15 jours, chez **6 patients (30%)**. Aucun incident n'a été rapporté.
- Les modalités de la réintroduction des neuroleptiques n'ont pas été précisées dans les autres cas.

DISCUSSION

I. LE SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES : DE 1960 A AUJOURD'HUI

Dès l'introduction des neuroleptiques en 1952, apparurent très rapidement les premières descriptions d'hyperthermies inexpliquées et graves faites tour à tour par Ayd en 1956, Preston en 1959 et Delay en 1960. On parlait à l'époque de « syndrome akinétique et hypertonique » et de « syndrome de pâleur et d'hyperthermie ».

La première description du syndrome malin des neuroleptiques, faite par l'équipe parisienne de J. Delay, remonte à 1960 et concernait l'halopéridol, puissant antipsychotique conventionnel découvert en 1956 et utilisé en clinique à partir de 1960. Ce syndrome a été qualifié de malin par le groupe parisien de l'hôpital Sainte-Anne par analogie avec le syndrome malin des maladies infectieuses, très fréquent à cette époque (années 50 – 60) [5].

Le SMN est une urgence neuropsychiatrique potentiellement mortelle caractérisée par un syndrome fait d'hyperthermie, de signes neuropsychiques, de rigidité et de manifestations neurovégétatives en rapport principalement avec l'altération de la neurotransmission dopaminergique. Jusqu'à ces dernières années, il n'existait pas de définition précise du syndrome malin des neuroleptiques. Le poids des diverses composantes était discuté. Le DSM dans sa quatrième édition de 1994 [6] puis dans sa cinquième édition de 2013 [4], a proposé un certain nombre de critères diagnostiques (présentés dans le **tableau 1** plus haut).

À cause du nom donné à ce syndrome, il est souvent associé exclusivement à la prise d'antipsychotiques. Récemment, de plus en plus de chercheurs s'opposent à cette désignation considérée comme trompeuse car source de sous-estimation et de méconnaissance du syndrome en l'absence de prise d'antipsychotiques. Menon et al [7] proposent de le rebaptiser: « Malignant extrapyramidal autonomic syndrome /

MEAS » afin d'en améliorer le dépistage proactif et la prise en charge.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DU SMN

Bien que les mécanismes physiopathologiques précis du SMN ne soient pas encore prouvés, il existe plusieurs hypothèses étiopathogéniques, intriquées, et dont **l'antagonisme dopaminergique induit par les antipsychotiques** semble être le **primum movens** [8].

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,
- ➔ Au niveau moléculaire par un désordre des mécanismes calciques et de la régulation de l'AMP cyclique.

Le syndrome malin des neuroleptiques se distingue des autres syndromes catatoniques induits par les neuroleptiques par la présence de fièvre. L'action des neuroleptiques sur les processus de thermorégulation est complexe. **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),
- ✓ Des altérations du fonctionnement des centres de contrôle de la température au niveau hypothalamique.

La neurotransmission **dopaminergique** joue un rôle central dans la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus, et dans la coordination motrice et la

régulation du tonus musculaire au niveau des noyaux basaux sous-corticaux. Ainsi, son altération, par blocage du récepteur dopaminergique post-synaptique (introduction d'un anti dopaminergique) ou la diminution brutale de sa stimulation (arrêt d'un agoniste dopaminergique), peut expliquer les symptômes du SMN [9]: hyperthermie, rigidité musculaire, tremblement, dyskinésies, syndrome frontal et altération de l'état mental (Figure 8).

D'autres auteurs proposent le rôle d'autres neurotransmetteurs comme l'acide gamma-amino-butérique (GABA) ou l'altération d'une balance dopamine-sérotonine [10].

Le rôle du **système nerveux sympathique** semble être impliqué dans le SMN, vu la présence de signes de dysautonomie (Figure 8) associés à des niveaux élevés de catécholamines dans la circulation périphérique et le liquide céphalo-rachidien [11]. Selon Guerrera et al, 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. En effet, l'activation sympathique peut accentuer l'hyperthermie en stimulant la thermogénèse périphérique (mobilisation des réserves énergétiques calorigéniques) et/ou en diminuant la thermolyse par vasoconstriction cutanée.

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 génétique et, d'autre part, un désordre des régulations calciques ou de la production d'AMP cyclase.

En effet, la rareté de cette condition pathologique et l'existence de formes familiales suggèrent une **prédisposition génétique**. Des études génétiques ont montré que la présence d'un allèle spécifique du gène du récepteur de la dopamine D2 est surexprimée chez les patients développant un SMN [12]. Cet allèle est associé à une réduction en quantité et en fonction des récepteurs de la dopamine et par conséquent une diminution de l'activité et du métabolisme dopaminergique.

L'**effet toxique** direct des neuroleptiques sur les **fibres musculo-squelettiques** a été impliqué dans la généralisation secondaire du SMN [13]. Certains antipsychotiques, essentiellement les neuroleptiques typiques, seraient capables de réguler le transport du calcium dans le réticulum sarcoplasmique. Ainsi, l'entrée massive de calcium dans la fibre musculo-squelettique entraînerait contraction, rigidité et hyperthermie. Cette hypothèse, similaire à celle de l'hyperthermie maligne péri-opératoire, est appuyée par l'efficacité du dantrolène, agent diminuant la concentration intracellulaire du calcium, dans le SMN.

Des études récentes s'intéressent au rôle des **médiateurs de la réponse inflammatoire** dans le SMN [14]. Chez les patients schizophrènes, on a proposé l'implication des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1- α , l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF) dans l'accumulation de radicaux libres et le dommage cellulaire musculaire.

Quel que soit le mécanisme d'initiation, la physiopathologie du SMN est complexe, impliquant une cascade de dysfonctionnements dans plusieurs systèmes neurochimiques et neuroendocriniens aboutissant à un syndrome d'hyper métabolisme à la phase finale.

Enfin, ce syndrome est associé à différentes classes thérapeutiques interférant avec la transmission dopaminergique, à action antipsychotique ou non. C'est ainsi que

certain cas ont été décrits chez des patients parkinsoniens ou sous antiémétiques [15] (Tableau 9).

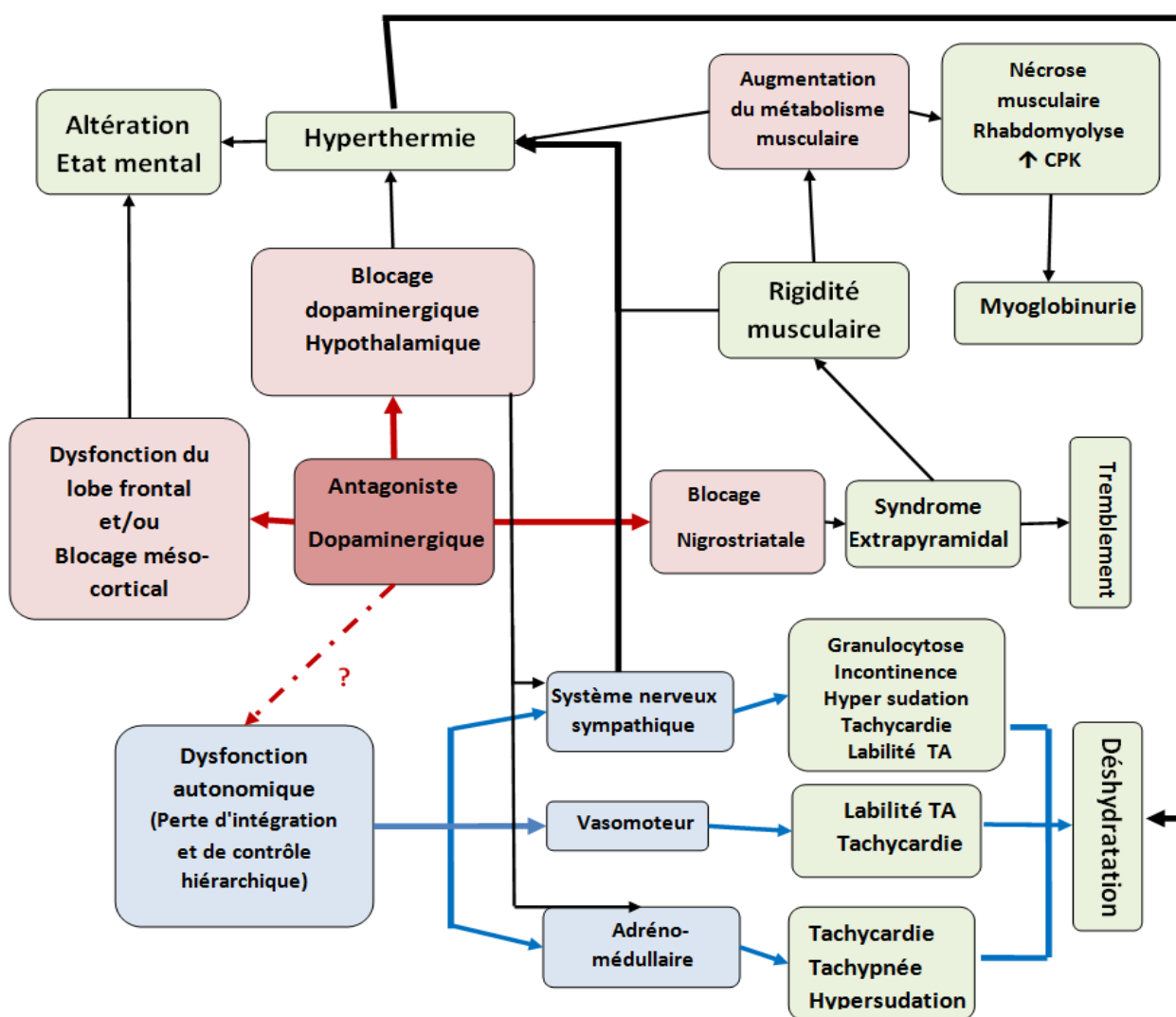


FIGURE 8 PHYSIOPATHOLOGIE SIMPLIFIEE DU SMN IMPLIQUANT LES MECANISMES DOPAMINERGIQUES ET SYMPATHO-ADRENERGIQUES. ADAPTE DE [11].

TABLEAU 9 LISTE DES MEDICAMENTS POUVANT CAUSER UN SMN* [15]

Médicament	Catégorie pharmacologique
Amoxapine	Antidépresseur tétra cyclique
Amisulpride	Antipsychotique atypique
Aripiprazole	Antipsychotique atypique
Chlorpromazine	Antipsychotique typique, anti cholinergique, antihistaminique
Citaloprame	Antidépresseur ISRS
Clozapine	Antipsychotique atypique puissant
Désipramine	Antidépresseur tricyclique
Dompéridone	Antagoniste dopaminergique, antiémétique
Dosulépine	Antidépresseur tricyclique
Dropéridol	Antipsychotique, antiémétique, neuroleptanalgésique
Fluphénazine	Antipsychotique typique
Halopéridol	Antipsychotique typique puissant
Lithium	Régulateur d'humeur
Métoclopramide	Antiémétique
Olanzapine	Antipsychotique atypique
Palipéridone	Antipsychotique atypique
Perphénazine	Antipsychotique typique puissant
Phénelzine	Antidépresseur, anxiolytique, IMAO non sélectif et irréversible
Prochlorpérazine	Antiémétique, antipsychotique typique
Prométhazine	Antihistaminique, antipsychotique typique
Quétiapine	Antipsychotique atypique
Réserpine	Antihypertenseur, antipsychotique
Risperidone	Antipsychotique atypique
Tétrabénazine	Inhibiteur de VMA2, utilisé pour mouvements anormaux (hyperkinésie)
Thioridazine	Antipsychotique atypique
valproate	Anticonvulsivant
Ziprasidone	Antipsychotique atypique

IMAO : INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE ; ISRS : INHIBITEUR SELECTIF DE RECAPTURE DE SEROTONINE ; VMA2 : TRANSPORTEUR VESICULAIRE DE MONOAMINE 2.

*** LES MOLECULES RETROUVEES DANS NOTRE SERIE SONT SURLIGNEES.**

III. INCIDENCE

Selon une enquête nationale publiée en 2007 [16], 48,9 % de la population marocaine souffre de troubles mentaux avec une augmentation considérable des troubles psychiatriques aigus nécessitant le recours à un antipsychotique typique puissant. Ceci augmenterait le risque de survenue du syndrome malin des neuroleptiques.

Dans notre étude (2012–2019), nous avons noté 20 cas de SMN sur 8 ans, dont 10 cas en 2018. Une étude menée à l'hôpital psychiatrique du CHU Hassan II de Fès de 2009 à 2014 avait relevé 14 cas de SMN sur 6 ans [17]. En fusionnant les 2 études locales, 30 cas de SMN sont recensés sur 11 ans parmi les 14190 patients suivis pour pathologie psychiatrique au CHU Hassan II de Fès, soit une incidence estimée à 2,11 cas pour 1000 patients.

L'incidence du SMN chez les utilisateurs de neuroleptiques, très variable (Tableau 10), se situe entre 0,024% et 3% [18].

TABLEAU 10 INCIDENCE DU SMN DANS DIFFERENTES ETUDES

Etudes	CHU Hassan II	Kim et al [19]	Stubner et al [20]	Sahin et al [21]	Montoya et al [22]
Pays	Fès, Maroc	Hong Kong	Allemagne	Turquie	Mexique
Période de l'étude	2009–2019	2004–2017	1993–2000	2006–2016	1990–1999
Taille Cohorte	14190	297 647	122 562	505 520	4831
Cas de SMN	24	327	15	18	8
N pour 1000 patients	2,11	1,10	0,12	0.04	1.65

Plusieurs facteurs rendent compte de cette variabilité et de la difficulté à évaluer l'incidence avec précision:

- Populations hétérogènes en termes de facteurs de risque et d'exposition aux neuroleptiques.
- Critères diagnostiques non uniformes entre les études.
- Beaucoup de cas de SMN ne sont pas déclarés et d'autres sont confondus avec d'autres affections similaires.
- La limite méthodologique des études rétrospectives.

IV. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DE NOTRE POPULATION

Dans notre série, l'âge moyen était de 36,6 ans, avec un pic de fréquence entre 18 et 40 ans et la prédominance masculine avec un sex-ratio H/F à 4.

Il n'y a pas de consensus dans la littérature concernant le sexe en tant que facteur de risque potentiel de SMN.

Plusieurs études ont rapporté une prédominance masculine avec un sex-ratio estimé à 3/2 dans 75% des rapports [23]. Cette prédominance serait expliquée par :

- Une masse musculaire squelettique plus élevée chez les hommes et donc des manifestations cliniques plus visibles (rigidité musculaire, hyperthermie et hypermétabolisme) et des formes plus graves [24].
- Une fréquence plus élevée de la schizophrénie chez les hommes qui va de paire avec une exposition plus accrue aux antipsychotiques et un besoin en doses plus élevées. Le risque d'escalade rapide de la dose est ainsi présent [25, 26].
- Un dimorphisme sexuel dans les voies dopaminergiques selon des études récentes [27].

Concernant l'âge, Gurrera a conclu dans une méta-analyse récente de 2017 que le SMN survenait plus fréquemment chez les jeunes adultes avec un pic de fréquence entre 20 et 25 ans [23].

La majorité de nos patients (80%) était d'origine urbaine où l'accès au soin psychiatrique, et donc aux neuroleptiques, est plus facile. Il n'y a aucune donnée qui suggère de variation géographique ou raciale de ce syndrome [28].

Dans notre contexte, le SMN semble être l'apanage du jeune adulte de sexe masculin.

V. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de SMN doit être évoqué chez tout patient sous traitement interférant avec la transmission dopaminergique, présentant un contexte et une symptomatologie clinique évocatrice après avoir exclu les diagnostics différentiels potentiels.

1. Facteurs de risque

Bien que le SMN soit souvent considéré dans la littérature comme une réaction idiosyncrasique et imprévisible liée à l'administration d'antagonistes de la dopamine et autres traitements, il existe un certain nombre de facteurs de risque qui augmentent la probabilité de développer un SMN [8] (Tableau 11).

TABLEAU 11 PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DU SMN RAPPORTES DANS LA LITTÉRATURE [8]

FACTEURS DE RISQUE	
TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE	Phases initiales du traitement
	Changement des doses
	Doses élevées de NL
	Voie parentérale (IV ou IM)
	Poly médication
	Traitement antipsychotique
	Autres composés : AD, SH, AP
ENVIRONNEMENTAUX	Contention physique
	Déshydratation
	Température ambiante élevée
DEMOGRAPHIQUES	Age
	Multi morbidités
GENETIQUES	ATCD de SMN
	ATCD familial de syndrome catatonique
	Les canalopathies musculaire

IV : INTRAVEINEUSE, IM : INTRAMUSCULAIRE, AD : ANTIDEPRESSEUR, SH : STABILISATEUR DE L'HUMEUR, AP : ANTIPARKINSONNIEN.

a. FDR liés au traitement pharmacologique

Le seul facteur de risque spécifique qui peut clairement identifier les patients à risque de développer un SMN est la prise des médicaments modifiant la fonction dopaminergique.

Dans notre série, la survenue du SMN est rattachée à la prise d'antipsychotiques chez tous nos patients. Seulement, des cas de SMN ont été rapportés avec la prise d'antiémétiques comme le métoclopramide ou encore avec l'interruption brutale d'un agoniste dopaminergique comme la L-Dopa chez le parkinsonien [21, 29]. De ce fait, tout médicament interférant avec la transmission dopaminergique peut entraîner un SMN comme vu plus haut (**Tableau 9**) [15]. Tous nos cas étaient en rapport avec l'exposition à un antagoniste dopaminergique et aucun cas d'arrêt d'agoniste dopaminergique n'a été rapporté.

Même si les antipsychotiques typiques « de première génération » ont une affinité plus élevée pour le récepteur dopaminergique D2 par rapport aux atypiques de « deuxième génération », ils ne sont pas associés à un risque plus élevé de SMN. Les combinaisons de plusieurs classes thérapeutiques ont été rapportées comme facteurs de risque de SMN dans des rapports anecdotiques et notamment l'association d'antipsychotiques ou l'utilisation simultanée d'un antipsychotique et de lithium ou de carbamazépine. Ceci reste cependant difficile à vérifier. Dans notre série, les antipsychotiques de première génération étaient les plus utilisés (70% des patients), souvent prescrits en association entre eux, aux neuroleptiques dits atypiques ou à d'autres médicaments psychotropes et aucun patient n'a été mis sous lithium.

Le SMN peut survenir à tout moment au cours du traitement avec une fréquence plus importante durant le premier mois ou après un changement de posologie. Dans notre série le délai moyen entre l'introduction des neuroleptiques et le début de la

symptomatologie était de 7,6 jours avec des extrêmes allant des premières 24h dès les premières prises jusqu'à 30 jours.

Le SMN peut survenir aux doses standards et indépendamment de voie d'administration même si le risque est plus élevé aux doses élevées et aux voies d'administration parentérales, intramusculaires ou intraveineuses. Dans notre série, toutes les posologies étaient standard et la voie parentérale n'a été utilisée que dans 20% des cas.

b. FDR environnementaux

Les facteurs environnementaux cités dans la littérature comprennent la contention physique, une température externe élevée et la déshydratation due à un apport hydrique insuffisant qui ont en commun la capacité d'altérer la dissipation de chaleur et donc d'interférer avec les mécanismes physiopathologiques présentés dans la figure 8.

50% de nos patients ont présenté le SMN pendant l'été et 15% étaient déshydratés à leur admission.

Le recours à la contention physique en cas d'agitation psychomotrice est souvent associé à la fréquence d'utilisation de médicaments injectables à des doses rapidement progressives.

c. FDR non modifiables : génétiques et liés au terrain

Bien que le SMN soit rapporté le plus souvent chez les personnes atteintes de schizophrénie et autres psychoses, il a également été observé dans d'autres conditions psychiatriques, notamment le trouble bipolaire, le délire et le retard mental et peut être associée à des troubles neurologiques comme le Parkinson, l'encéphalite et la démence. Toutes ces conditions, parkinson et encéphalite exclues, ont été retrouvées dans notre étude avec en tête de file la schizophrénie (45% des cas).

L'âge avancé, l'existence de comorbidités médicales, le retard mental les antécédents de SMN, les antécédents personnels et/ ou familiaux de catatonie augmentent le risque de SMN. Le retard mental, l'agitation psychomotrice et la catatonie ont été rapportés respectivement dans 10%, 15% et 20% des cas.

D'autres recherches sont nécessaire pour déterminer si ces facteurs, isolés ou associés, peuvent être utilisés pour stratifier le risque de SMN chez les patients sous antipsychotiques afin d'en prévenir la survenue ou du moins le détecter à un stade précoce infra clinique en établissant une stratégie de surveillance biologique par exemple.

2. Manifestations cliniques

Cliniquement, la phase d'installation ou prodromique est rapidement progressive, marquée par l'apparition ou l'accentuation des effets extrapyramidaux des neuroleptiques, devant faire évoquer le diagnostic. Cependant, ces signes sont non spécifiques, n'évoluent pas nécessairement vers le SMN et ne précèdent pas toujours le syndrome. De plus, des cas sporadiques de SMN à début fulminant ont été rapportés. 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.

Classiquement, le SMN est caractérisé par **quatre signes cardinaux** : l'hyperthermie, la rigidité musculaire, une dysautonomie et l'altération de l'état mental. L'altération de l'état mental et le syndrome neuropsychique précèderaient généralement les signes systémiques [31]. Cependant, il est de plus en plus clair que la présentation clinique du SMN peut être très hétérogène rendant le diagnostic difficile (Tableau 12) [8].

Le **syndrome neuropsychique** inclut anxiété, nervosité, agitation, confusion, délire, stupeur, catatonie et coma. Cette **altération de l'état mental**, très variable et généralement fluctuante, était présente chez 65% de nos patients.

La **rigidité musculaire** rencontrée dans le syndrome malin des neuroleptiques est le plus souvent décrite comme une « rigidité en tuyau de plomb ». Bien que ce signe soit considéré comme critère majeur, il était absent chez 10% de nos patients rejoignant ainsi les autres cas de SMN sans rigidité musculaire rapportés dans la littérature [31, 32]. La **rigidité musculaire** peut être généralisée et symétrique allant d'une légère augmentation du tonus à l'opisthotonos ou se présenter comme des augmentations focales du tonus musculaire : blépharospasme, crise oculogyrique, trismus. Ceci appuie l'intérêt de la recherche des de ces derniers ainsi que d'autres signes moteurs extrapyramidaux qui peuvent exister: tremblements, chorée, akinésie, mutisme, dysarthrie, dysphagie et autres mouvements dystoniques. 15% de nos patients avaient une dysphagie et 20% un mutisme.

L'**hyperthermie** constatée dans le SMN (définie par une température $> 38^{\circ}\text{C}$) est généralement élevée, sans pics ni fluctuations importantes, non accompagnée de frissons et peu sensible aux antipyrétiques conventionnels. Dans notre série, l'hyperthermie n'a été observée que chez 65% de nos patients, arrivant à 39°C dans 20% des cas et associée à une hypersudation dans 10% des cas. Nos cas apyrétiques (35%) rejoignent ceux de littérature de SMN apyrétique [33, 34]. L'absence de la fièvre peut être expliqué par un diagnostic précoce du SMN et/ou une apparition retardée de l'hyperthermie par rapport aux premiers symptômes et notamment la rigidité. Le défi du clinicien sera d'évoquer le diagnostic de SMN dans les formes apyrétiques sans rigidité, ce qui rend compte de la complexité diagnostique de ce syndrome.

La **dysautonomie** se présente sous forme de : **variations de la fréquence cardiaque (tachycardie) et de la pression artérielle (labilité, hypo et hypertension**

artérielle), tachypnée, pâleur, hypersudation « grasse », hyper salivation, incontinence urinaire (Tableau 12).

Il faut garder à l'esprit que le SMN peut se présenter sous des **formes frustres** ou **atypiques** où les principaux symptômes, fièvre et rigidité, peuvent manquer, surtout en l'absence de neuroleptiques de première génération. Une étude portant sur 164 cas de SMN [35] avait noté l'absence d'hyperthermie et de rigidité dans respectivement 24% des cas sous neuroleptiques de deuxième génération contre 8% sous neuroleptiques de première génération. **Dans notre étude**, l'absence d'hyperthermie était observée chez 50% des cas sous neuroleptiques atypiques contre 33,3 % sous neuroleptiques classiques. La rigidité était absente chez 25 % des patients qui étaient sous neuroleptiques atypiques alors qu'elle était présente chez tous les patients qui étaient sous neuroleptiques classiques.

Ces formes frustres, qui sont majoritairement retrouvées avec les neuroleptiques atypiques, peuvent conduire à des retards de diagnostic pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Tableau 12 Hétérogénéité de la présentation clinico-biologique du SMN dans différentes études

Etudes		Notre étude	Sahin [21]	Tural [36]	Levenson [33]	Gupta [37]	Lang [34]
Pays		Maroc	Turquie	Turquie	USA	Inde	Allemagne
Taille cohorte (cas)		20	18	36	53	15	390
Signes Cliniques	Hyperthermie	65%	100%	100%	98%	100%	87.7%
	Rigidité musculaire	90 %	94.4%	100%	89%	100%	85.9%
	Altération de la conscience	65%	83.3%	100%	84%	100%	35.6%
	Hypersudation	10%	83.3%	86.1%	67%	26.6%	43.6%
	Mutisme	20%	83.3%	61.1%			32.1%
	Tachycardie	40%	72.2%	80.6%	91%		62.1%
	Tremblement	15%	61.1%	41.7%	45%	93.3%	26.9%
	Dysphagie	15%	55.6%	52.8%			14.8%
	Hypertension artérielle	50%	50.0%			13.3%	
	Hypotension artérielle	5%	16.7%				
	Labilité tensionnelle	20%		55.6%	74%	86.7%	41.5%
	Incontinence urinaire	0%	27.8%	44.4%	21%		14.6%
	Pâleur	0%					
	Hyper salivation	20%		25.0%			
Signes biologiques	Leucocytose	55%		75%	79%		38.2%
	Taux CPK élevé	100%	100%	83.3%	97%	100%	70.5%

3. Biologie

Le bilan biologique est donc essentiel pour :

- ✓ Appuyer le diagnostic de SMN, mais aucun signe n'est spécifique.
- ✓ Exclure les diagnostics différentiels.
- ✓ Evaluer le retentissement et les complications.

La rigidité et l'hyperthermie retrouvées dans le SMN contribuent à une lésion musculaire et à la nécrose. L'élévation de créatine-phospho-kinase (CPK), transaminases (ASAT et ALAT), et le lactate déshydrogénase (LDH) reflètent les dommages et la nécrose, qui peuvent évoluer rapidement vers une rhabdomyolyse avec hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, et une hypocalcémie avec risque de troubles du rythme cardiaque et de CIVD. Une myoglobulinémie et une myoglobulinurie peuvent aussi être observées, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale. Les patients peuvent également présenter une leucocytose, une thrombocytose, une acidose métabolique, une diminution des concentrations de fer sérique et des catécholamines sériques élevés (Tableau 13) [38].

Bien que non spécifique du SMN, **le taux des créatine-phospho-kinase** serait, pour la majorité des auteurs, à la fois un bon marqueur du SMN (surtout si CPK au-delà de 1000 UI/L), un facteur pronostique reflétant la gravité (degré d'élévation) et un élément de surveillance pour apprécier l'évolution et l'efficacité du traitement (cinétique). Tous nos patients présentaient un taux de CPK > 4 fois la normale avec un taux moyen de **4810 UI/L** et des extrêmes de **626 à 42670 UI/L** (tableau 12). 16 patients (80%) avaient un taux de CPK supérieur à 1000 UI/L.

L'absence d'élévation de CPK ou les légères augmentations peuvent être idiopathiques, se voir en cas de contention physique et d'injections intramusculaires surtout chez les patients psychotiques catatoniques ou être attribuées aux phases précoces du SMN où la rigidité musculaire est absente ou peu développée.

Le taux de CPK-MB, reflet de rhabdomyolyse, était élevé dans notre série et évoluait de paire avec le taux de CPK. La CPK-MB est une des 3 iso-enzymes cytosoliques de la créatine-kinase que l'on retrouve principalement dans le myocarde mais qui peut être libérée en cas de d'accidents vasculaires cérébraux ou rhabdomyolyse. Aucune donnée n'existe dans la littérature par rapport à sa contribution dans le diagnostic de SMN et donc son dosage n'est pas recommandé. Elle pourrait être intéressante pour le diagnostic différentiel en cas d'absence d'élévation du taux de CPK ou en cas d'évolution non parallèle des deux taux.

TABLEAU 13 PERTURBATIONS BIOLOGIQUES ATTENDUES DANS LES FORMES TYPIQUES DE SMN [38]

Paramètres	Modifications
Enzymes et protéines anormales dans le plasma	
LDH	Augmenté
CPK	Augmenté dans (50% – 100% des cas)
PAL	Augmenté
ASAT et ALAT	Augmentés
Myoglobine	Myoglobulinémie
Electrolytes sériques et éléments de protéolyse	
Phosphate	Hyperphosphatémie
Potassium	Hyperkaliémie
Calcium	Hypocalcémie
Magnésium	Hypomagnésémie
Sodium	Hypo ou hyper natrémie
Acide urique	Hyper uricémie
Urée	Urémie
Fer sérique	Diminué
Eléments sanguins	
Leucocytes	Leucocytose (70% – 80% des cas)
Plaquettes	Thrombocytose (Thrombopénie très rare)
Urine	
Protéines	Protéinurie
Myoglobine	Myoglobulinurie
Gaz du sang	
pH, HCO ₃ ⁻ , paCO ₂ , BE	Acidose métabolique

LDH : LACTATE DESHYDROGENASE, PAL : PHOSPHATASES ALCALINES ; ALAT : ALANINE AMINOTRANSFERASE ASAT : ASPARTATE AMINOTRANSFERASE,; CPK :CREATINE PHOSPHOKINASE.

Une **leucocytose** avec ou sans inversion de la formule est aussi fréquente. Le système nerveux sympathique innerve le tissu lymphoïde et les catécholamines stimulent les lymphocytes à de faibles concentrations. La granulocytose peut donc caractériser le SMN dont l'un des mécanismes est l'hyper activation sympathique. , Dans la plupart des cas, le nombre des leucocytes se situe entre 10000 et 20000 éléments/mm³ quoique des élévations aussi importantes que 40000/mm³ aient été rapportées. 55% de nos patients présentaient un taux de leucocytes >10000 éléments/mm³, à prédominance PNN, en dehors de tout contexte infectieux (Tableau 12).

L'élévation de la LDH, la PAL et des transaminases sont des anomalies courantes au cours de la phase symptomatique du SMN et est essentiellement rattachée à la rhabdomyolyse et l'hyperthermie et nullement aux effets secondaires des antipsychotiques. **50% de nos patients** présentaient un taux de GOT > 2 fois la normale alors que les dosages de LDH et PAL n'étaient pas de pratique courante dans notre cohorte.

4.Critères diagnostiques

Malgré la morbidité-mortalité importantes associées aux SMN, un accord unanime sur ses critères diagnostiques n'a fait consensus qu'en 2011. Un comité international multidisciplinaire de 17 experts a élaboré des critères diagnostiques consensuels pour les SMN en identifiant les critères les plus pertinents via un système de notation (Tableau 14) [39]. L'étude de Gurrera et al menée en 2017 a montré que les critères diagnostiques consensuels de 2011 étaient plus performants que ceux du DSM-IV [6] surtout pour un score ≥ 74 [40].

Ces critères ont été incorporés dans le DSM-V (Tableau 1) [4], mais n'ont pas encore été validés dans la population clinique.

Les critères du DSM-V simplifient le diagnostic du SMN, même dans ses formes frustes et atypiques (notamment les formes apyrétiques et/ou sans rigidité), contrairement aux autres consensus où l'hyperthermie et la rigidité représentent des critères majeurs et obligatoires pour le diagnostic.

C'est dans cette logique que nous avons choisi, dans le département d'Anesthésie – Réanimation du CHU Hassan II, de retenir les mêmes critères diagnostiques (DSM V) pour retenir le diagnostic de SMN. Comme signalé plus haut, les autres critères diagnostiques ne retiennent le diagnostic de SMN dans notre série que dans 55 % des cas pour la classification DSM-IV, 65 % selon l'échelle de Nierenberg, et 85 % selon l'échelle de Sachdev (Tableau 5).

TABEAU 14 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DU CONSENSUS INTERNATIONAL DES EXPERTS 2011 DU SMN**[39] ET INCORPORES DANS LE DSM-V [4]**

Critères diagnostiques	Score de priorité
Exposition à un antagoniste dopaminergique, ou arrêt d'un agoniste dopaminergique, dans les dernières 72 heures	20
Hyperthermie (> 100,4 ° F ou > 38,0 ° C) au moins 2 fois, mesurée oralement	18
Rigidité	17
Altération de l'état mental (niveau de conscience réduit ou fluctuant)	13
Élévation de la créatine kinase (au moins 4 fois la limite supérieure de la normale)	10
Labilité sympathique, définie par au moins 2 des critères suivants : - Élévation de la pression artérielle (systolique ou diastolique $\geq$ 25% au-dessus de la ligne de base) - Fluctuation de la pression artérielle (changement diastolique $\geq$ 20 mm Hg ou changement systolique $\geq$ 25 mm Hg dans les 24 h) - Diaphorèse - Incontinence urinaire	10
Hypermétabolisme, défini comme une augmentation de la fréquence cardiaque ($\geq$ 25% au-dessus de la ligne de base) et une augmentation de la fréquence respiratoire ($\geq$ 50% au-dessus de la ligne de base)	5
Bilan négatif pour les causes infectieuses, toxiques, métaboliques et neurologiques	7
Total	100

5. En pratique

Le diagnostic de SMN, diagnostic d'exclusion, doit être évoqué sur des éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et radiologiques nécessaires à l'élimination d'autres diagnostics.

L'anamnèse recherche l'arrêt ou une escalade rapide de la dose d'un agent psychotrope, ou le passage à un agent plus puissant, ou des fois un switch vers une molécule de même puissance surtout par voie injectable. Ces données devraient déclencher un signal d'alarme suggérant le diagnostic de SMN [41].

L'examen clinique identifie et caractérise le syndrome neuropsychique, la dysautonomie et surtout l'hyperthermie et la rigidité.

Aucun marqueur biologique n'est spécifique du SMN. Les examens biologiques ne font que renforcer le diagnostic, en éliminant nombre de diagnostics différentiels. Les paramètres indiqués dans le tableau 15, sont généralement demandés.

L'imagerie n'est indispensable que pour éliminer les lésions organiques du SNC (Tumeurs, hémorragies, traumatismes crâniens) pouvant éventuellement altérer l'état mental, surtout que certaines hémorragies intracrâniennes sont responsables de fièvre [42, 43].

TABEAU 1 5 LES BILANS SUGGERES NECESSAIRES POUR LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES SUSPICION DU**SMN**

Bilans à demander	Intérêt du bilan
Bilans infectieux NFS, CRP, HC, PL, ECBU	Eliminer toute cause infectieuse
Bilan toxicologique = screening sanguin et urinaire	Eliminer diagnostics différentiels d'origine toxicologique
Bilan radiologique (TDM cérébrale)	Eliminer une cause neurologique
Taux de CPK et CPK-MB Myoglobulinémie et myoglobulinurie	Renforcer le diagnostic de SMN
Fonction rénale (urée, créatinine)	Rechercher une insuffisance rénale
Ionogramme sanguin complet : Ca, Na, K, Mg, Ph	Rechercher les troubles électrolytiques
Gazométrie de sang	Pour éliminer une défaillance respiratoire ou acidose métabolique
Bilan d'hémostase	Pour éliminer une insuffisance hépatique et une CIVD

TDM : TOMODENSITOMETRIE, CA : CALCEMIE NA : NATREMIE, K : KALIEMIE, MG : MAGNESEMIE, PHOSPHATEMIE, CPK : CREATINE PHOSPHOKINASE, NFS : NUMERATION FORMULE SANGUINE, CRP : PROTEINE C-REACTIF, HC : HEMOCULTURE, PL : PONCTION LOMBAIRE, ECBU : EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES.

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Même avec des critères diagnostiques bien précis, le SMN reste un diagnostic d'élimination [15]. La gravité des diagnostics différentiels impose une démarche diagnostique minutieuse, ne négligeant aucune piste, aussi improbable soit-elle.

Si la prise de médicaments est obligatoire pour retenir le diagnostic de SMN, elle n'est pas pathognomonique de ce diagnostic. Un patient sous neuroleptiques est à même de présenter une méningo-encéphalite, une intoxication médicamenteuse, un tétanos, une rhabdomyolyse aiguë d'une quelconque origine, sans que cela ne soit en rapport avec sa prise médicamenteuse habituelle.

La large panoplie des signes cliniques, des formes frustes ou incomplètes, complique le diagnostic, et élargit le spectre des hypothèses diagnostiques. En ne prenant compte que de la fièvre et de la rigidité musculaire, les diagnostics sont multiples et sont représentés sur le **tableau 16**.

1. Les diagnostics les plus graves

Certains de ces diagnostics différentiels peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient à court terme : Encéphalite, état de mal épileptique, encéphalopathie toxique, hyperthermie maligne, coup de chaleur, syndrome sérotoninergique (toxicité sélective des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ISRS) et catatonie maligne (immobilité motrice neurogène) [41].

La méningo-encéphalite est de loin la première cause à rechercher en cas de suspicion de SMN. Le scanner cérébral s'impose avant la ponction lombaire (PL) en cas de GCS inférieur à 12, en cas de déficit neurologique, d'anomalie pupillaire ou de convulsions. La ponction lombaire permet d'asseoir le diagnostic. Dans notre étude, neuf patients ont bénéficié d'un scanner cérébral, et les résultats de PL ont été

retrouvés chez 5 patients. Ceci est expliqué par le fait que le scanner cérébral et la PL ne soient devenus systématiques dans notre approche que depuis 2017.

L'état de mal épileptique et l'encéphalopathie toxique justifient des prélèvements toxicologiques chez tous les patients, et la réalisation d'un EEG en cas de troubles de conscience prolongés. Le résultat de toxicologie n'a été retrouvé que dans un seul dossier dans notre série. L'EEG a été réalisé chez deux patients, revenant sans anomalies.

L'élargissement des indications de ces examens à chaque suspicion du SMN a forcément permis de redresser le diagnostic dans plusieurs situations. D'ailleurs, nombre de dossiers de patients a été éliminé lors de l'exploitation de nos dossiers, car le diagnostic initial était « Syndrome Malin des Neuroleptiques », puis le diagnostic a été redressé pendant l'hospitalisation.

Enfin, l'élimination d'une cause métabolique des troubles de conscience est obligatoire. Tous nos patients ont en bénéficié.

TABEAU 16: PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DU SMN [15]

Infectieux
Méningites ou encéphalites
Syndrome d'encéphalomyélite post-infectieuse
Abscès cérébral
État septique
Psychiatriques / Neurologiques
Catatonie maligne idiopathique
Délire agité
Effet secondaire extrapyramidal bénin
État de mal épileptique non convulsif
Lésions structurales, impliquant notamment le mésencéphale
Toxiques / Pharmacologiques
Délire anticholinergique
Empoisonnement au salicylate
Hyperthermie maligne (anesthésiques par inhalation, succinylcholine)
Syndrome sérotoninergique (inhibiteurs de la monoamine oxydase, triptans,
Abus de substances (amphétamines, hallucinogènes)
Sevrage des agonistes dopaminergiques, du baclofène, des hypnotiques
Endocriniens
Thyrotoxicose
Phéochromocytome
Liés à l'environnement
Coup de chaleur

2. Les diagnostics à ne pas méconnaître

En parallèle à ces atteintes graves, certains diagnostics différentiels, moins connus des anesthésistes réanimateurs pouvant prendre en charge ces patients, méritent d'être expliqués.

Ici, l'**expertise clinique** et la **multidisciplinarité** constituent la clé pour distinguer ces cas de SMN.

En effet, le NMS fait partie d'un groupe de dysautonomies aiguës qui partagent des caractéristiques communes : rigidité, hyper pyrexie et dysautonomie, et souvent les patients sont poly médicamenteux.

Syndrome sérotoninergique

Il s'agit du diagnostic le plus couramment confondu avec le SMN car la présentation clinique est similaire. Il résulte des effets secondaires graves des ISRS [44].

Il est caractérisé par des tremblements, une hyper-réflexie, des myoclonies et une ataxie [45]. Les signes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées et vomissements) y sont plus présents que dans les formes typiques du SMN. La rigidité et l'hyperthermie sont plus inconstantes et moins marquées dans le syndrome sérotoninergique que dans le SMN.

Dans notre série, les ISRS ont été utilisés chez 15% des cas en association avec les NL avec une posologie loin de la dose toxique.

Catatonie maligne

La catatonie maligne partage avec le SMN l'hyperthermie et la rigidité, mais s'en distingue par l'existence de symptômes comportementaux prodromiques (de quelques semaines), tels que la psychose, l'agitation et l'excitation catatonique.

Les symptômes moteurs de la catatonie maligne sont la dystonie, la flexibilité cireuse et les mouvements stéréotypés répétitifs. Celles-ci forment une catégorie distincte de celle habituellement observée dans les NMS. Quoiqu'il en soit, elle reste un diagnostic différentiel très difficile à distinguer du SMN puisque les signes de catatonie sont retrouvés dans le SMN [34, 46]. Une étude récente a présenté une aide à la décision en opposant statistiquement les symptômes les plus fréquemment retrouvés dans l'une et l'autre des conditions (Figure 9) [34].

Hyperthermie induite par la clozapine

La clozapine est un antipsychotique dont la fièvre est un effet secondaire connu, survenant généralement durant les quatre premières semaines après l'initiation du traitement, à une prévalence entre 0,5 et 55 %. La fièvre diminue dans un délai de 2

jours après arrêt du traitement, et se prolonge entre 8 et 16 jours dans le cas contraire [47].

Certains auteurs considèrent l'hyperthermie induite par la clozapine comme étant une forme clinique du SMN [48].

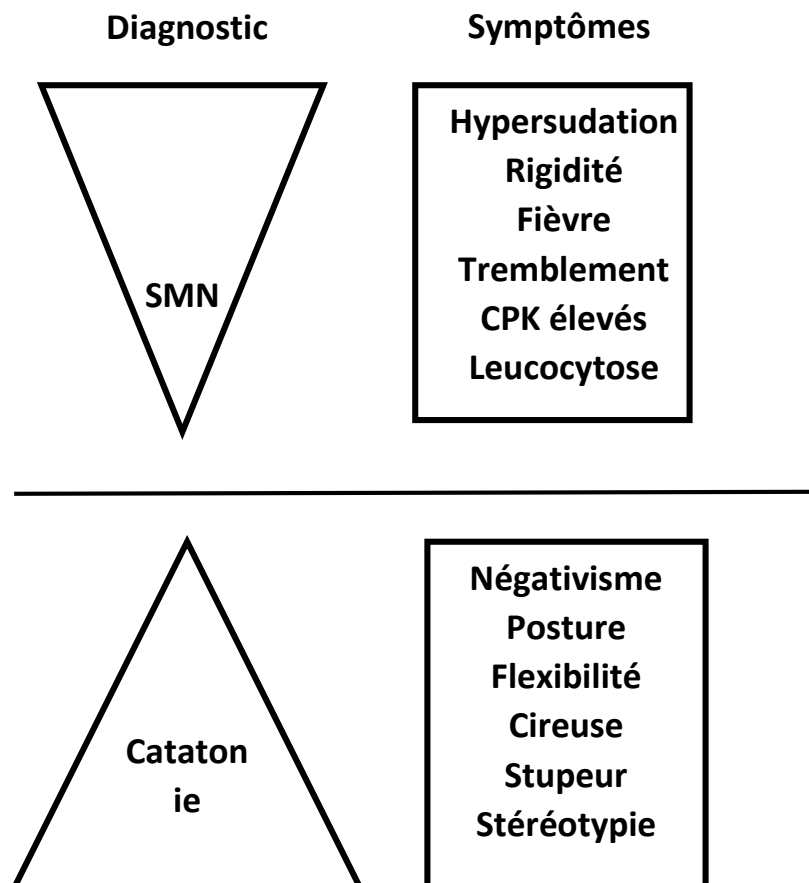


FIGURE 9 AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CATATONIE VS SMN. ADAPTE DE LANG ET AL [34]

VII. DIAGNOSTIC DE GRAVITE

1. L'échelle de Sachdev [49].

Une échelle de notation du SNM est été proposée par Sachdev avec une fiabilité et une validité démontrées. Elle incorpore les principaux signes cliniques du SMN et les stratifie selon leur gravité (Tableau 17). Cette échelle n'est pas destinée à un usage courant chez tous les patients prenant des médicaments neuroleptiques, mais uniquement dans les cas où le diagnostic de SMN est suspecté, pour le renforcer, ou retenu, pour l'évaluation de la gravité et le suivi sous traitement. Chez ces patients, un Score total > 8 et incluant un score ≥ 2 dans au moins 3 des 6 catégories conduit au diagnostic de SMN. Le calcul quotidien du score permettra d'en dresser le profil évolutif.

Dans notre série, à l'admission, le score de Sachdev moyen était de $11 \pm 3,09$ avec des extrêmes de 3 à 14 (Tableau 6). Dix-sept patients avaient un score de Sachdev supérieur à 8 ce qui témoigne de la gravité de nos patients. Nous n'avons pas réalisé de suivi de ce score chez nos patients durant leur hospitalisation.

Ce score nécessite plus de validation dans différentes populations. Nous pensons qu'il serait intéressant de l'incorporer dans notre pratique courante.

2. Le scores de gravité de réanimation

Le SMN est une condition clinique dynamique don la gravité est liée aux complications. Ces dernières ne sont pas prises en compte dans l'échelle de Sachdev et c'est ici qu'intervient les scores de défaillances d'organes habituellement utilisés en réanimation : quick-SOFA et score de SOFA.

Le quick SOFA est un score clinique facilement reproductible aux urgences, avec une valeur pronostique non négligeable. Il regroupe 3 items :

Hypotension artérielle ($PAS \leq 100$ mmHg)	1 point
Fréquence respiratoire élevée (≥ 22 /min)	1 point
Altération de conscience ($GCS \leq 14$)	1 point

Appliqué à nos patients, 25% d'entre eux avaient un quick-SOFA ≥ 2 , avec un risque de mortalité estimé par défaillance d'organe ≥ 10 %.

Le score de SOFA, présenté dans le tableau 18, est utilisé en réanimation pour déterminer et suivre l'état d'un patient en défaillance d'organes et s'appuie sur six sous-scores, un pour chaque système : respiratoire, hématologique, hépatique, cardiovasculaire, neurologique et rénal. Il n'a pas été évalué chez tous nos patients.

TABEAU 17 : ECHELLE DE SACHDEV POUR L'EVALUATION DU SMN. ADAPTEE DE SACHDEV ET AL [49]

Catégories / Items	Cotation*							Sous-total	Score Catégorie
I/ Température orale	0	1	2	3	4	5	6	----	----
II/ Syndrome extrapyramidal									
Rigidité	0	1	2	3				----	----
Dysphagie	0	1						----	
tremblement de repos	0	1	2					----	
III/ Dysautonomie									
PAS	0	1						----	----
PAD	0	1						----	
Tachycardie	0	1						----	
Hypersudation	0	1						----	
Incontinence	0	1						----	
Tachypnée	0	1						----	
IV/ Altération de la conscience	0	1	2	3	4	5	6	----	----
V/ Catatonie / désordre des mouvements									
Posture	0	1						----	----
Rareté des paroles	0	1						----	
Mutisme	0	1	2					----	
Mouvements choréiformes	0	1						----	
Dystonie	0	1						----	
VI/ Bilan biologique									
Taux de CPK	0	1	2	3	4			----	----
Aux de leucocytes	0	1	2					----	
Total									----/36

* le système de cotation dans chaque catégorie est présenté et détaillé dans l'annexe

TABLEAU 18 SCORE DE SOFA : SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT

SOFA		0	1	2	3	4
Cardio-vasc	PAM (mmHg) Traitement (µg/kg/min)	≥ 70 Ø	< 70 Ø	Dopa ≤ 5 Dobu	Dopa > 5 Adré ≤ 0,1 NA ≤ 0,1	Dopa > 15 Adré > 0,1 NA > 0,1
Respi	PaO ₂ /FiO ₂ VM	> 400 Ø	301- 400 Ø	201- 300 Ø	101- 200 +	≤ 100 +
Neuro	GCS	15	13 -14	10 -12	6 - 9	< 6
Reins	Créatininémie (µmol/L) Diurèse (ml/j)	< 110 > 500	110 -170 > 500	171 – 299 > 500	300- 440 <i>ou</i> < 500	> 440 <i>ou</i> < 200
Foie	Bilirubine (mmol/L)	< 20	20-32	33-101	102 - 204	> 204
Coag	Plaquettes (10 ³ /mm ³)	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20

VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. PEC en réanimation et état actuel des recommandations

Les patients ayant un SMN nécessitent généralement une surveillance continue et des soins intensifs, difficiles à assurer dans l'établissement psychiatrique.

Dès suspicion du diagnostic, les patients doivent être transférés vers une unité de soins intensifs (USI) après une mise en condition rapide initiale. Le retard de prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que la prise en charge dans une structure non adaptée sont reconnus comme facteurs pronostiques de morbi-mortalité [50].

Ceci a été constaté sur le terrain et a conduit à **une étroite collaboration** entre les deux services de psychiatrie et d'anesthésie-réanimation du CHU Hassan II renforcée depuis 2017 (Formation en soins d'urgence pour les médecins psychiatres, régulation plus rigoureuse des transferts des cas suspects de SMN...).

L'état actuel des recommandations est basé sur un niveau de preuves faible vu la rareté du SMN et le caractère aigu de son installation. Les essais contrôlés randomisés manquent et les principales lignes directives du traitement se basent sur des études de cas, des méta-analyses ou des avis d'experts [51].

Même si la prise en charge du SMN est assurée essentiellement dans les milieux de réanimation, la question n'est pas ou très peu abordée dans les recommandations des sociétés savantes internationales et nationales de réanimation et de médecine d'urgence. Le SMN est rare, sa physiopathologie et les terrains sous-jacents (schizophrénie par exemple) ne relèvent pas de ces spécialités et sont par conséquent pas assez connus chez des réanimateurs et urgentistes [50]. Ceci a constitué l'une des principales motivations du présent travail.

2. Gestion de l'agent en cause du SMN

Dès suspicion du syndrome malin des neuroleptiques :

- ➔ Arrêt immédiat des psychotropes ou tout médicament à risque d'interférer avec la transmission dopaminergique et notamment les neuroleptiques ou,
- ➔ Reprise des agonistes dopaminergiques en cas d'arrêt brutale de ces derniers.

Considéré dans la littérature comme facteur pronostique [3], l'arrêt du traitement psychotrope a été initié chez tous nos patients, au service de psychiatrie ou dès l'admission aux urgences, dès la suspicion du diagnostic de SMN.

3. Mesures de réanimation et prévention des défaillances d'organes

La gravité du SMN est liée à la survenue de complications potentiellement mortelles, liées à la physiopathologie de la maladie, au séjour prolongé dans l'unité de soins intensifs et à l'immobilité (Figure 10) [3, 41].

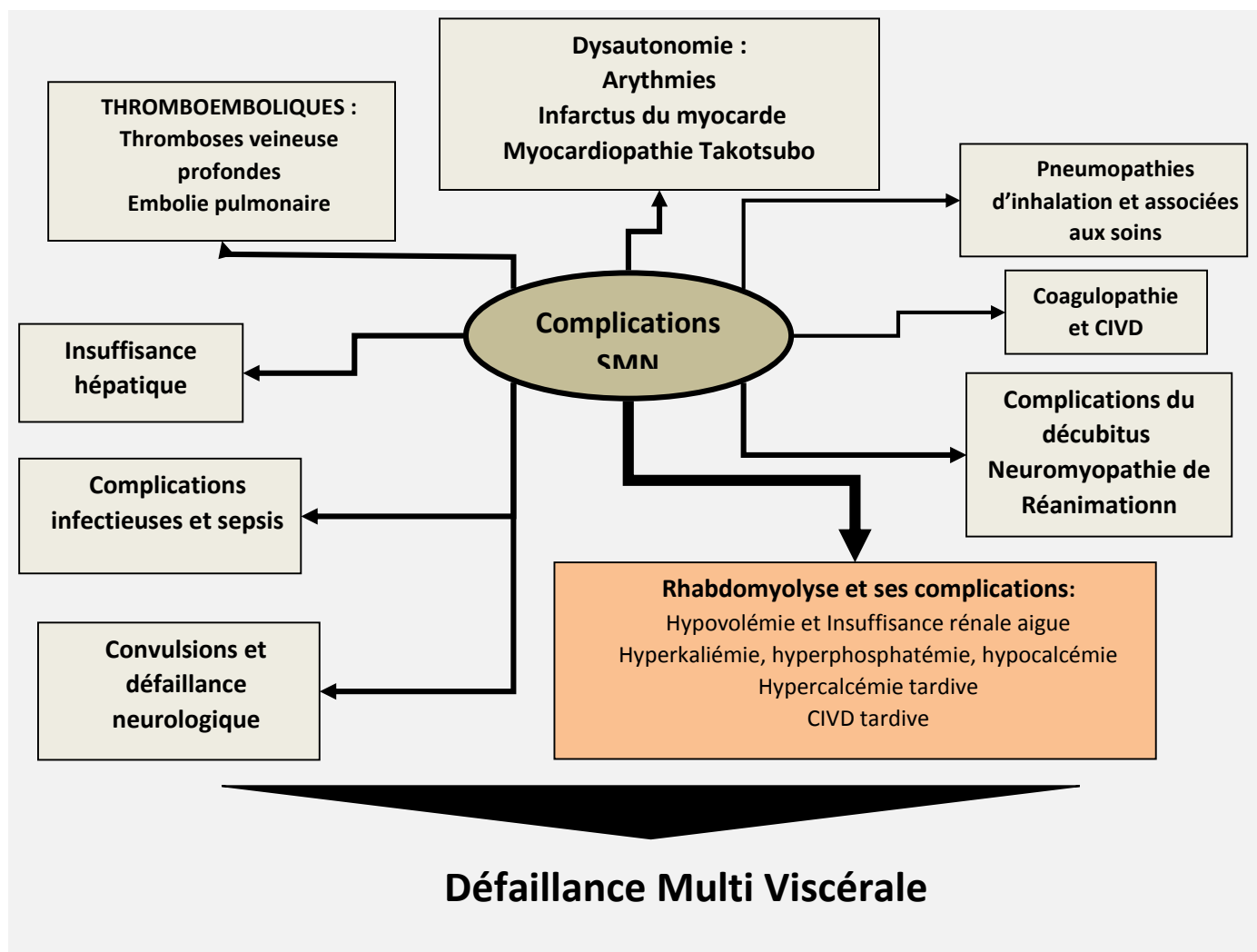


Figure 10 Complications du SMN

Le traitement doit être démarré activement dès que le syndrome est suspecté et implique la PEC suivante inspirée de nos protocoles locaux et des écrits sur le sujet [41] :

➔ **Mise en condition et monitoring**

- Mise en position demi-assise tête à 45°.
- Monitoring standard : fréquence et du rythme cardiaque (cardioscope), pression artérielle non invasive, saturation pulsée en oxygène (oxymètre de pouls), température, diurèse horaire.
- Deux abords veineux périphériques de bon calibre 18 – 16 G en première intention, voie veineuse centrale si nécessaire en 2^{ème} intention.

- Monitoring biologique : numération formule sanguine + plaquettes, bilan hépatique, fonction rénale, bilan d'hémostase, bilan électrolytique (Kaliémie, calcémie, phosphatémie, magnésémie), glycémie, CRP, gaz du sang (bicarbonates, pH, paO_2 , $paCO_2$), lactates, pH urinaire, procalcitonine.
 - Sonde naso-gastrique si : trouble de déglutition, hyper-salivation, trouble de conscience.
 - Radiographie thoracique standard.
 - Monitoring score de SOFA quotidien pour les formes graves.
- ➔ Réanimation liquidienne et support rénal (détaillés plus loin)
- ➔ Mesures de refroidissement disponibles :
- Maintien de la température ambiante aux alentours de 23° C.
 - Couvertures de refroidissement et blocs de glace (aine et aisselles).
- ➔ Traiter l'agitation :
- Eviter la contention le maximum possible
 - Benzodiazépines (lorazépam ou midazolam) : 1-2 mg en intraveineux tous les 4 à 6 heures [15].
- ➔ Prise en charge respiratoire :
- Position thorax surélevé à 45° du niveau du lit.
 - Oxygénothérapie aux lunettes, au masque nébuliseur ou à haute concentration en fonction de la SpO_2 .
 - kinésithérapie respiratoire avec mesures posturales, spirométrie incitative et drainage des sécrétions bronchiques.
 - Intubation endo-trachéale et ventilation mécanique sur des critères respiratoires, hémodynamiques et/ou neurologiques. Elle sera discutée au cas par cas en prophylactique chez les patients à risque de

pneumopathie d'inhalation présentant une rigidité excessive avec hyper salivation [41]. Elle a été nécessaire chez 20% de nos patients.

- ➔ **Prophylaxie de la maladie thromboembolique** : pharmacologique adaptée à la fonction rénale + mécanique + lever précoce.
- ➔ **Traitement des troubles du rythme cardiaque** : correction des troubles hydro-électrolytiques, traitement anti arythmique...
- ➔ **Contrôle de l'hypertension labile** : privilégier les inhibiteurs calciques (effet bénéfique sur la fibre musculo-squelettique).
- ➔ **Prévention des complications du décubitus et nursing** :
 - Des soins réguliers des yeux, de la bouche et du corps.
 - Des changements réguliers de la position et utilisation de matelas anti-escarres.
 - Une kinésithérapie motrice avec mobilisation précoce dès que possible.
- ➔ **Apport énergétique** à base de sérum glucosé 5% avec équilibre électrolytique.
- ➔ **Prise en charge nutritionnelle** : entérale (orale ou par sonde naso-gastrique) et/ou parentérale.
- ➔ **Prévention de l'ulcère gastrique de stress** à base d'inhibiteurs de la pompe à protons.

4. PEC de la rhabdomyolyse et de l'insuffisance rénale aiguë (IRA)

La complication la plus grave de la rhabdomyolyse est l'IRA qui grève par elle-même le pronostic. D'ailleurs, dans notre population, la mortalité est survenue dans le cadre d'une défaillance rénale compliquée chez les deux patients décédés.

Plusieurs **mécanismes** contribuant à l'IRA au cours de la rhabdomyolyse ont été rapportés [52, 53] (Figure 11) :

- Une vasoconstriction intra rénale,

- Des lésions tubulaires directes notamment par le stress oxydant produit par la myoglobine et ses dérivés,
- Une inflammation rénale et une obstruction tubulaire.

Aucune étude randomisée ne permet d'asseoir avec un haut niveau de preuve le traitement de la rhabdomyolyse mais la priorité demeure la prévention de l'agression rénale.

L'objectif est donc de corriger l'hypovolémie, de maintenir la perfusion rénale, d'entretenir un flux urinaire pour limiter la concentration de la myoglobine au niveau tubulaire et de corriger l'acidurie.

La **prédiction du risque d'IRA** est intéressante afin de déterminer les moyens thérapeutiques à engager en cas de rhabdomyolyse. Le paramètre le plus étudié est l'intensité de la rhabdomyolyse habituellement mesurée par le pic de CPK. Dans leur étude, McMahon et al ont proposé d'associer plusieurs paramètres à l'arrivée du patient à l'hôpital pour créer un score basé sur 8 items dont 3 cliniques : âge, sexe, étiologie de la rhabdomyolyse (Convulsion, syncope, exercice, statine ou myosite) et 5 biologiques : kaliémie, phosphorémie, bicarbonatémie, CPK, calcium et créatininémie [54]. Nous n'avons pas pu évaluer ce score dans notre cohorte par manque de tous les items chez certains patients. Certes, nous n'avons pas pu conduire d'analyse statistique sur notre cohorte, mais l'âge avancé, les taux les plus élevés de créatinine et de CPK étaient retrouvés chez les patients décédés dans un tableau de défaillance rénale anurique requérant la dialyse.

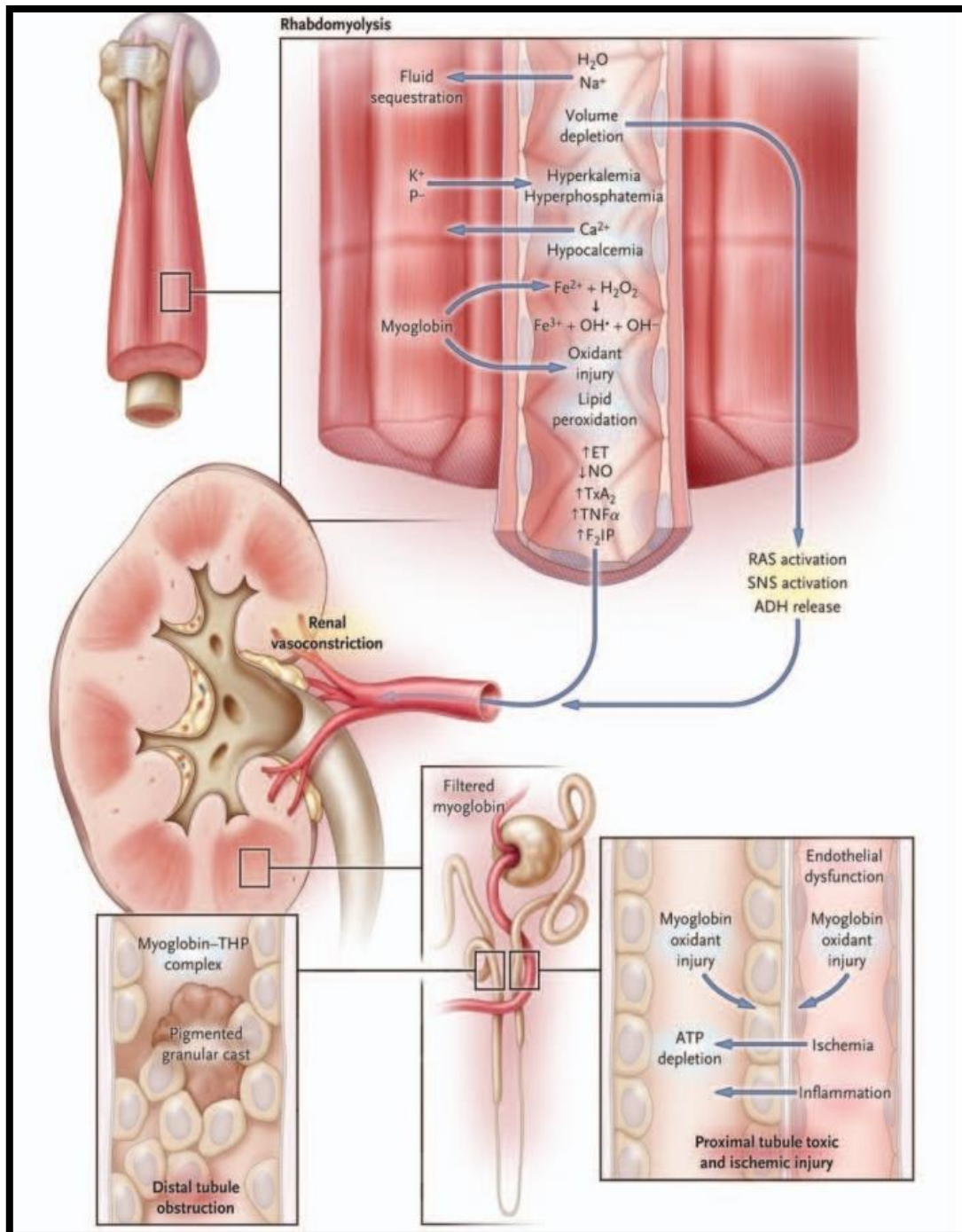


FIGURE 11 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'IRA AU COURS DE LA RHABDOMYOLYSE [52]

RAS : SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE ALDOSTERONE, SNS SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE, ADH :
 HORMONE ANTIDIURETIQUE.

Les experts s'accordent à engager un traitement et une surveillance accrue pour des CPK > 5 000 U/l [55], avec pour objectif la prévention de l'insuffisance rénale et la correction des désordres hydroélectrolytiques. Les mesures régulières de la kaliémie, de la calcémie, de la phosphatémie et de la magnésémie sont nécessaires afin de dépister une anomalie hydroélectrolytique. L'hyperkaliémie peut nécessiter un traitement hypokaliémiant dans l'attente du contrôle de la rhabdomyolyse, voire l'épuration extrarénale en cas d'hyperkaliémie non contrôlée. Une hypocalcémie est fréquente initialement par captation musculaire et une hypercalcémie peut au contraire survenir lors de la régression de la rhabdomyolyse (Figure 12) [56].

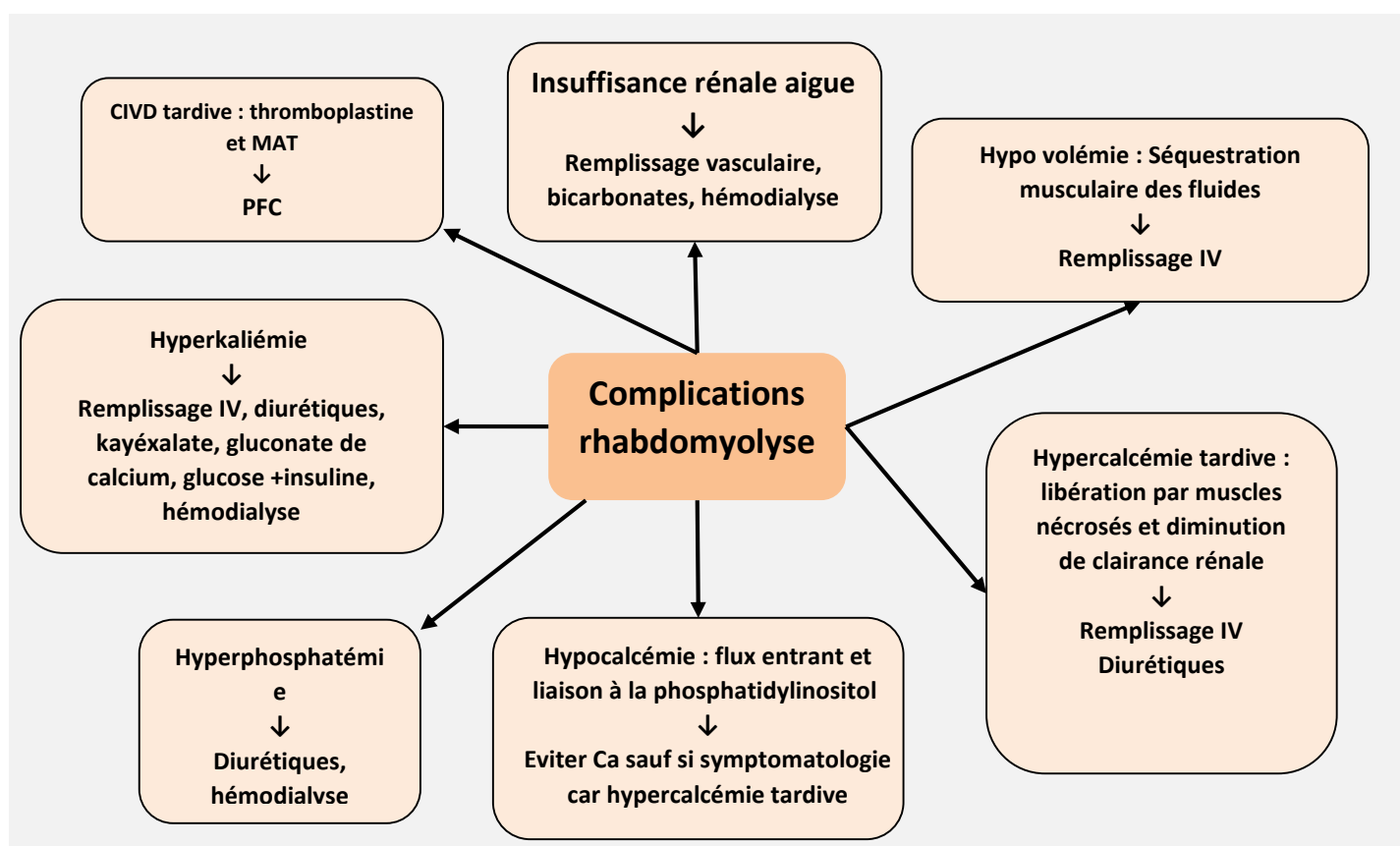


FIGURE 12 PRINCIPALES COMPLICATIONS DE LA RHABDOMYOLYSE ET IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES. ADAPTES DE TORRES ET AL. [52]. IRA : INSUFFISANCE RENALE AIGUE, TTT : TRAITEMENT, CIVD : COAGULOPATHIE INTRAVASCULAIRE DISSEMINÉE, IV : INTRAVASCULAIRE, CA : CALCIUM, K : POTASSIUM, MAT : MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

➔ **Quelle quantité de soluté pour la réhydratation au cours de la rhabdomyolyse [53] ?**

- Le remplissage vasculaire doit être débuté avant l'admission en réanimation.
- A raison de 3 à 6 litres /24 heures avec des quantités supérieures possibles uniquement sous couvert d'un monitoring qui pourra être effectué régulièrement par échographie cardiaque par exemple.
- Sur le plan rénal, les objectifs sont une **diurèse de 2 à 3 ml/kg/h** et un **pH urinaire > 6,5**. La seule correction de l'hypovolémie peut rétablir un pH urinaire > 6,5.
- Le remplissage vasculaire est freiné si oligurie malgré volémie adéquate à l'analyse hémodynamique car risque de surcharge.

➔ **Quel soluté [57 – 59] ?**

- Aucune étude de grand effectif n'a comparé les solutés au cours de la réanimation de la rhabdomyolyse.
- Le Na Cl 0,9 % est le soluté historiquement le plus utilisé car peu coûteux et dénué de potassium mais sa formule riche en chlore peut entraîner une acidose hyperchlorémique et aggraver la toxicité tubulaire de la myoglobine.
- Les solutés balancés dont le Ringer Lactate contiennent du potassium, faisant évoquer une majoration hypothétique et non avérée du risque d'hyperkaliémie en cas de rhabdomyolyse.
- Il faudra probablement alterner en évitant un remplissage vasculaire exclusivement au NaCl 0,9% et en privilégiant l'utilisation de solutés balancés.

→ Quel intérêt pour les bicarbonates [60, 61] ?

- L'intérêt de l'administration de bicarbonate pour obtenir une normalisation rapide du pH urinaire au cours de la rhabdomyolyse n'a jamais été évalué dans une étude randomisée et le débat persiste.
- La correction d'une hypovolémie par un soluté qui ne provoque pas d'acidose hyperchlorémique (soluté balancé tel que le Ringer Lactate) permet le plus souvent d'obtenir un pH urinaire $> 6,5$ sans bicarbonate.
- Le rétablissement de la volémie est bien le point crucial du traitement de la rhabdomyolyse et l'administration du bicarbonate ne doit pas être systématique mais discutée au cas par cas après optimisation de la volémie.

→ Quelle place pour les diurétiques [53]?

- Il a été proposé, après correction d'une hypovolémie, de «forcer la diurèse» à l'aide de diurétiques pour atteindre l'objectif de diurèse de 2 à 3 ml/kg/h dont le but est de maximiser la clairance tubulaire de la myoglobine.
- Cependant, l'administration de diurétiques expose au risque d'hypovolémie au cours de la rhabdomyolyse pour un effet bénéfique non démontré. De plus, le mannitol expose au risque de défaillance rénale par néphrose osmotique et le furosémide au risque d'acidification des urines. Ce dernier effet peut être corrigé par l'administration d'acétazolamide qui produit une alcalinisation des urines.

→ Eviction des produits néphrotoxiques. Il faudra toujours discuter l'avantage et le risque d'une injection de produit de contraste iodé.

→ Epuration extrarénale [53]

- L'indication en cas d'urgence métabolique est établie : une kaliémie $\geq 6,5$ mmol/l pour laquelle le traitement hypokaliémiant est inefficace et/ou des signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie.
- Dans le cas d'une altération de la fonction rénale sans urgence métabolique, le moment de la mise en place de l'EER reste débattu.
- Les recommandations du groupe KDIGO proposent de considérer l'EER lorsque les chiffres de créatinine s'élèvent à plus de 2 ou 3 fois le niveau de base (stade KDIGO 2 et 3 de la classification) [62]. Toutefois, dans une étude ayant randomisé 620 patients de réanimation avec une insuffisance rénale stade KDIGO 3 pour une EER immédiate versus une EER uniquement en cas de survenue de critères de gravité (hyperkaliémie, acidose $< 7,15$ ou urée $> 2,40$ g/l), aucune différence de mortalité n'était mise en évidence. De plus, 50 % des patients du groupe EER tardive n'ont finalement pas nécessité d'EER. [63]. Seulement, 80 % des patients étaient en choc septique, et peu de patients présentaient une rhabdomyolyse.
- Idéalement, l'identification des patients les plus à risque d'IRA sévère ou d'EER permettrait d'initier l'EER, alors que la myoglobine est encore à sa phase ascendante, à un moment où sa toxicité peut encore être prévenue.
- Des études sont donc nécessaires dans le contexte spécifique de rhabdomyolyse pour montrer l'intérêt d'une EER précoce en tant qu'épurateur de la myoglobine.
- Il faudra également définir la place des membranes à haut cutoff puisque la myoglobine, protéine de 18 kDa, n'est pas ou peu épurée par les membranes de dialyse et d'hémofiltration standard même à des débits d'hémofiltration élevés [64].

5. Traitement spécifique pharmacologique [51]

a. Le Dantrolène [65, 66]

Le **dantrolène** est un myorelaxant d'action spécifique (antagoniste des récepteurs RYR-1 du muscle strié). Il diminue la contraction du muscle strié en inhibant la libération des ions calcium à partir du réticulum sarcoplasmique, corrigeant ainsi les perturbations des mouvements calciques à l'origine de la rigidité musculaire et de l'hyperthermie, retrouvées également dans l'hyperthermie maligne induite par l'anesthésie. Ayant prouvé son efficacité dans cette dernière, il est donc recommandé dans le traitement des formes hyper métaboliques du SMN (hyperthermie et rigidité).

Pour être efficace, l'administration doit être la plus précoce possible, en **bolus intraveineux** initial de **1 mg/kg** à répéter jusqu'à régression des symptômes, sans dépasser une dose cumulée de **10 mg/kg**. L'entretien peut être assuré à la dose de **1 mg/kg** toutes les 4 – 6 heures pendant **48 heures** pour prévenir la récurrence.

Les réactions allergiques cutanées et les phlébites aux sites d'injection sont rares. L'hépatotoxicité est la conséquence de traitements prolongés ou de l'administration de très fortes doses. Le dantrolène peut être combiné avec des benzodiazépines ou des agonistes de la dopamine, mais il ne doit pas être co-administré avec des inhibiteurs calciques, vu le risque de collapsus cardiovasculaire.

Aucun de nos patients n'en a bénéficié vu sa non disponibilité.

b. Les Agents dopaminergiques [66]

Les agonistes dopaminergiques à action centrale peuvent réduire la rigidité et l'hyperthermie induites et inverser le parkinsonisme du SMN en augmentant l'activité dopaminergique dans l'hypothalamus. L'utilisation de la bromocriptine, l'amantadine ou encore le levodopa, seuls ou associés, entraînerait une réduction des délais de récupération et de mortalité mais les données de littérature restent insuffisantes

(uniquement rapports de cas et méta analyses). Ces molécules sont utilisées hors AMM et la durée du traitement n'est pas précise.

L'**amantadine** est prescrite à la dose de 100 mg toutes les 8 heures par voie orale ou par sonde nasogastrique.

La **bromocriptine** est initiée à la dose de 2,5 – 5 mg toutes les 8 heures par voie orale ou sonde nasogastrique. Le risque d'hypotension artérielle, de vomissements et d'aggravation de la psychose surtout chez les patients à risque d'inhalation imposent une surveillance stricte [65].

c. Les Benzodiazépines [66 – 68]

Plusieurs rapports cliniques suggèrent que les benzodiazépines peuvent accélérer la récupération dans le SMN, en particulier dans les formes légères et/ou catatoniques.

La dose recommandée est de 1 à 2 mg toutes les 4 à 6 heures.

Il faudra prendre en compte les avantages et risques relatifs (Incidents d'inhalation et complications respiratoires) et instaurer les mesures d'accompagnement adaptées (position demi-assise, oxygénothérapie, surveillance, prescription dynamique ...).

6. **Electroconvulsivothérapie (ECT)** [15, 51]

Le recours à la thérapie électroconvulsive (ECT) dans le SMN s'explique par un de ses mécanismes d'action principal qu'est la stimulation de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique. Son utilisation est justifiée donc par son efficacité dans le traitement de la catatonie maligne et dans l'amélioration du parkinsonisme mais aussi par la nécessité d'une thérapie psychotrope dans un contexte de SMN où les antipsychotiques ne peuvent pas être utilisés.

L'ECT est actuellement le traitement de choix en cas de non réponse au traitement spécifique pharmacologique. Seulement, plusieurs impératifs restent à

préciser : définition de l'échec du traitement pharmacologique, placement des électrodes, intensité de la stimulation, la fréquence et la durée des séances. Les directives actuellement recommandent 6 à 10 séances d'ECT bilatérale [69].

Elle est réalisée sous anesthésie générale et les impératifs anesthésiques sont : une évaluation préanesthésique, une préparation du plateau technique anesthésique, une vigilance et une communication anesthésiste-opérateur. Certains agents anesthésiques sont à utiliser avec précaution. Le sévoflurane, la succinylcholine ou leur combinaison, incriminés dans l'hyperthermie maligne, doivent être évités. La disponibilité actuelle du sugammadex fait du rocuronium une alternative intéressante à la succinylcholine [70].

L'ECT est une technique disponible dans notre CHU. Elle est réalisée sous sédation sans intubation avec recours à l'association hypnotique-morphinique sans curare. Aucun de nos patients n'en a bénéficié comme traitement du SMN.

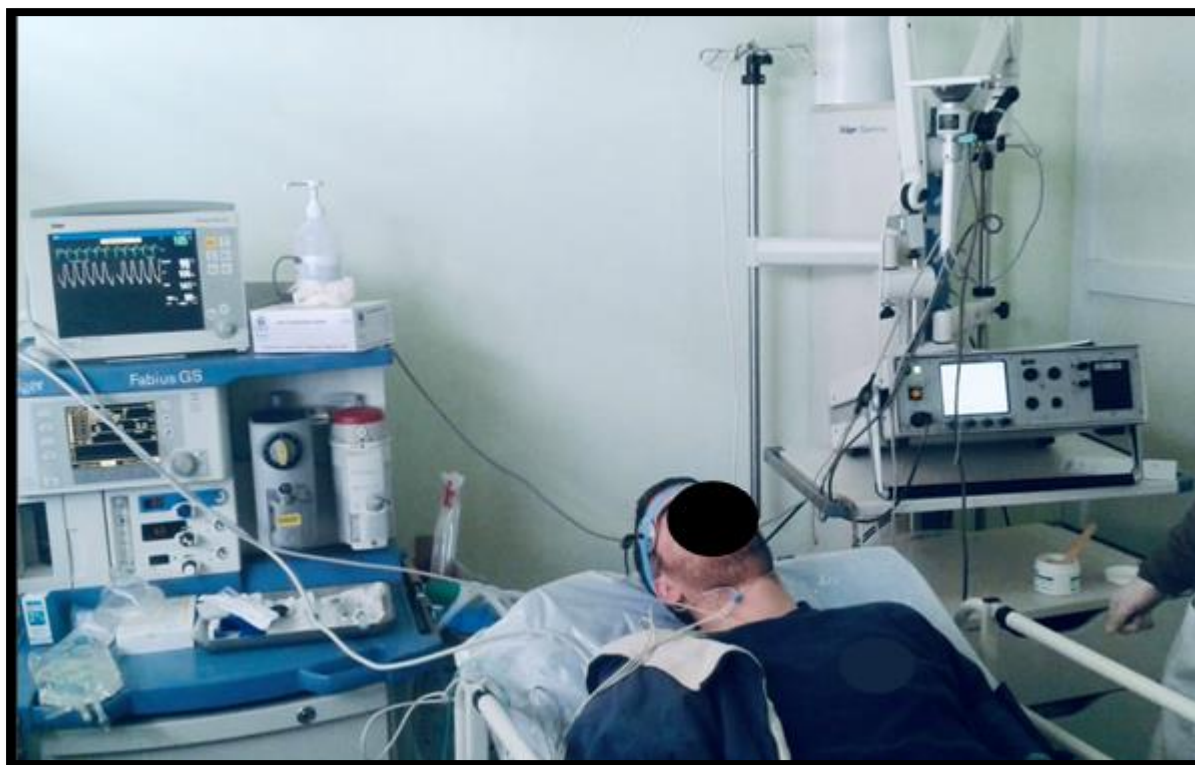


FIGURE 13 PROCEDURE D'ELECTROCONCULSIVO-THERAPIE SOUS SEDATION

(Service d'explorations Fonctionnelles E0 du CHU Hassan II de Fès)

7. Quels traitements pour quels SMN ?

La Société Allemande psychiatrie, de psychothérapie, psychosomatique et neurologie (DGPPN) a récemment mis à jour (2019) ses directives sur le traitement de la schizophrénie [71] et a proposé une conduite à tenir pratique pour le traitement spécifique du SMN en fonction de grades de sévérité précédemment décrits dans la littérature [15, 68] (Tableau 19). Ces recommandations sont à adapter aux particularités locales.

TABLEAU 19 RECOMMANDATIONS DU TRAITEMENT SPECIFIQUE EN FONCTION DES STADES DE SMN
SELON LA DGPPN [71]

Stades de sévérité	Présentation clinique	Traitement proposé
I : Parkinsonisme d'origine médicamenteuse	Rigidité, tremblement	Réduire les doses ou changer le psychotrope
II : catatonie d'origine médicamenteuse	Rigidité, mutisme, stupeur	Arrêt, réduction ou changement psychotrope Lorazépam (Maximum 8 mg / jour)
III : SMN léger et précoce	Rigidité légère, catatonie ou confusion, $T^{\circ} \leq 38^{\circ}\text{C}$, $\text{FC} \leq 100$ batt/min	Arrêt psychotrope Lorazépam : 1–2 mg/ 4–6 h et Maximum 8 mg / jour
IV : SMN modéré	Rigidité modérée, catatonie ou confusion T° entre 38 – 40° $\text{FC} : 100 - 120$ batt/min	Arrêt psychotrope Unité de soins intensifs Lorazépam : 1–2 mg/ 4–6 h et Maximum 8 mg / jour Bromocriptine 2,5 – 5 mg toutes les 8 heures (VO ou SNG), ou Amantadine : 100 mg/8h (VO ou SNG) ECT en 2 ^{ème} intention
V : SMN sévère	Rigidité sévère Catatonie ou coma, $T^{\circ} \geq 40^{\circ}\text{C}$ $\text{FC} \geq 120$ batt/min	Arrêt psychotrope Unité de soins intensifs Dantrolène IV : 1 mg/kg toutes les 4 – 6 heures pendant 48 heures (Maximum 10mg/kg/j) Bromocriptine 2,5 – 5 mg toutes les 8 heures (VO ou SNG), ou Amantadine : 100 mg/8h (VO ou SNG) ECT en 2 ^{ème} intention

8. Réintroduction du neuroleptique

La survenue d'un épisode de SMN est un facteur de risque de développement d'épisodes ultérieurs et les patients se présentant dans ce tableau ont souvent besoin d'un traitement antipsychotique au long court [72]. Ceci constitue un vrai dilemme pour le clinicien quant à la réintroduction d'un traitement psychotrope.

Le taux de rechute varie dans les séries entre 10% et 90%. Le risque de récurrence est imprévisible mais plusieurs facteurs de risque sont incriminés : reprise précoce du traitement antipsychotique, utilisation d'antipsychotiques puissants par voie parentérale et la prescription concomitante de lithium [73, 74].

À cet égard, en cas de réintroduction envisagée, plusieurs équipes recommandent [2, 75]:

- ➔ D'attendre au moins deux semaines avant de reprendre le traitement, voire plus si symptômes résiduels existants.
- ➔ D'éviter le même médicament en cause.
- ➔ D'utiliser des agents moins puissants.
- ➔ De commencer à faibles doses avec des schémas de titration plus lents.
- ➔ D'éviter la voie parentérale.
- ➔ D'éviter le lithium.
- ➔ De prévenir et corriger rapidement une déshydratation.
- ➔ Une surveillance étroite pour détecter précocement une récurrence de SMN.

Ces recommandations ne garantissent pas l'absence de récurrence mais pourraient en minimiser le risque. Une ECT au long cours semble être une alternative séduisante.

Dans notre étude, la réintroduction d'un traitement neuroleptique a été adoptée chez **6 patients (30%)**, à base de molécules atypiques, à faibles doses, après une fenêtre thérapeutique de **15 jours**. Aucun incident n'a été rapporté.

Les modalités de réintroduction n'ont pas été précisées dans les autres cas.

L'ECT n'a été proposée dans aucun cas.

IX. MORTALITE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Les taux de mortalité associés au SMN varient entre 5 et 20% dans les différentes cohortes internationales et le décès survient le plus souvent dans le cadre d'une défaillance multi viscérale secondaire aux complications précédemment décrites essentiellement rénales [2, 3, 21, 74, 76, 77].

Nous avons retrouvé ces mêmes résultats dans notre présent travail où le taux de mortalité était de 10 %, essentiellement en rapport avec les conséquences de la rhabdomyolyse et de l'insuffisance rénale consécutive.

L'identification des facteurs prédictifs de mortalité indépendants est essentielle pour guider le clinicien dans la PEC de ce syndrome rare.

Notre faible échantillon était un frein à la caractérisation de ces facteurs propres à notre contexte. Cette étude nous a permis par contre d'identifier les principales complications qui nécessitent une attention particulière et d'émettre des hypothèses à vérifier dans des études ultérieures sur un échantillon plus large. Des études multicentriques pourraient pallier à cette problématique.

Le **tableau 21** résume les différents facteurs pronostiques fréquemment retrouvés dans différentes études: **insuffisance rénale aigue**, défaillance respiratoire, sepsis, âge avancé et le taux de CPK entre autres.

Dans notre étude, le groupe des décès se caractérisait par une moyenne d'âge plus élevée, des taux de CPK, d'urée, de créatinine et de transaminases plus élevés et une thrombopénie plus importante.

Une prise en charge plus agressive devrait cibler les sujets âgés, une population à équilibre précaire et à réserve physiologique et capital néphronique limités.

Les défaillances rénale, hépatique et hématologique caractérisaient nos patients décédés. Le calcul quotidien du score de défaillances d'organes SOFA, bon facteur

prédictif de mortalité en réanimation, devrait être une pratique de routine.

Une autre limite au caractère rétrospectif de notre étude est l'absence de suivi au long cours de tous nos patients.

Généralement, la plupart des épisodes se résolvent en deux semaines. Les délais de récupération moyens rapportés sont de 7 à 11 jours.

Des cas persistants pendant six mois avec catatonie résiduelle et signes moteurs sont signalés. Les facteurs de risque d'une évolution prolongée sont l'utilisation d'antipsychotiques de première génération et la présence de pathologie cérébrale structurelle sous-jacente. Dans notre série, un cas de SMN s'est compliqué d'une hémorragie méningée chez une patiente dont la récupération était plus prolongée [79].

La plupart des patients ne gardent pas de séquelles neurologiques, sauf en cas d'hypoxie sévère ou d'hyperthermies prolongées [75]. Ceci implique l'importance du contrôle de la température et de l'optimisation de l'oxygénation des patients pris en charge pour SMN. Ces derniers sont assimilés à des cérébro lésés et le contrôle des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique est un must.

TABEAU 20 TABEAU COMPARATIF DES FACTEURS PRONOSTIQUES RETROUVES DANS DIFFERENTES**ETUDES**

Séries	Méthodologie Etude	Facteurs pronostiques
Sahin et al [21] Turquie	Rétrospective 18 patients 2006 – 2016	– Hypertension artérielle – Taux Urée – Taux de créatinine – Thrombopénie
Modi et al [3] Etats-Unis	Rétrospective 1346 patients 2002 – 2011	– Age avancé – Insuffisance respiratoire aigue – Insuffisance rénale aigue – Sepsis – Terrain de cardiopathie congestive
Shalev et al [2] Méta-Analyse	Rétrospective 202 patients 1956–1985	– Lésions cérébrales – Myoglobulinémie – Insuffisance rénale aigue
Taniguchi N et al [78] Japon	Prospective 13 patients 1989–1997	– Insuffisance rénale aigue – Coagulopathie intravasculaire disséminée – Taux de CPK
Facteurs hypothétiques dans notre étude		
Notre série Fès, Maroc	Rétrospective 20 patients 2012 – 2019	– Age avancé – Taux de CPK – Défaillances rénale, hépatique, hématologique

X. PROPOSITION DE PROTOCOLE SIMPLIFIÉ DE PRISE EN CHARGE DU SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES EN REANIMATION

La prise en charge du Syndrome Malin des Neuroleptiques est **multidisciplinaire** et **dynamique**. Elle nécessite une **expertise clinique** et une **étroite collaboration** entre psychiatres, anesthésistes-réanimateurs, neurologues, radiologues... selon un protocole codifié et adapté à chaque structure de soins.

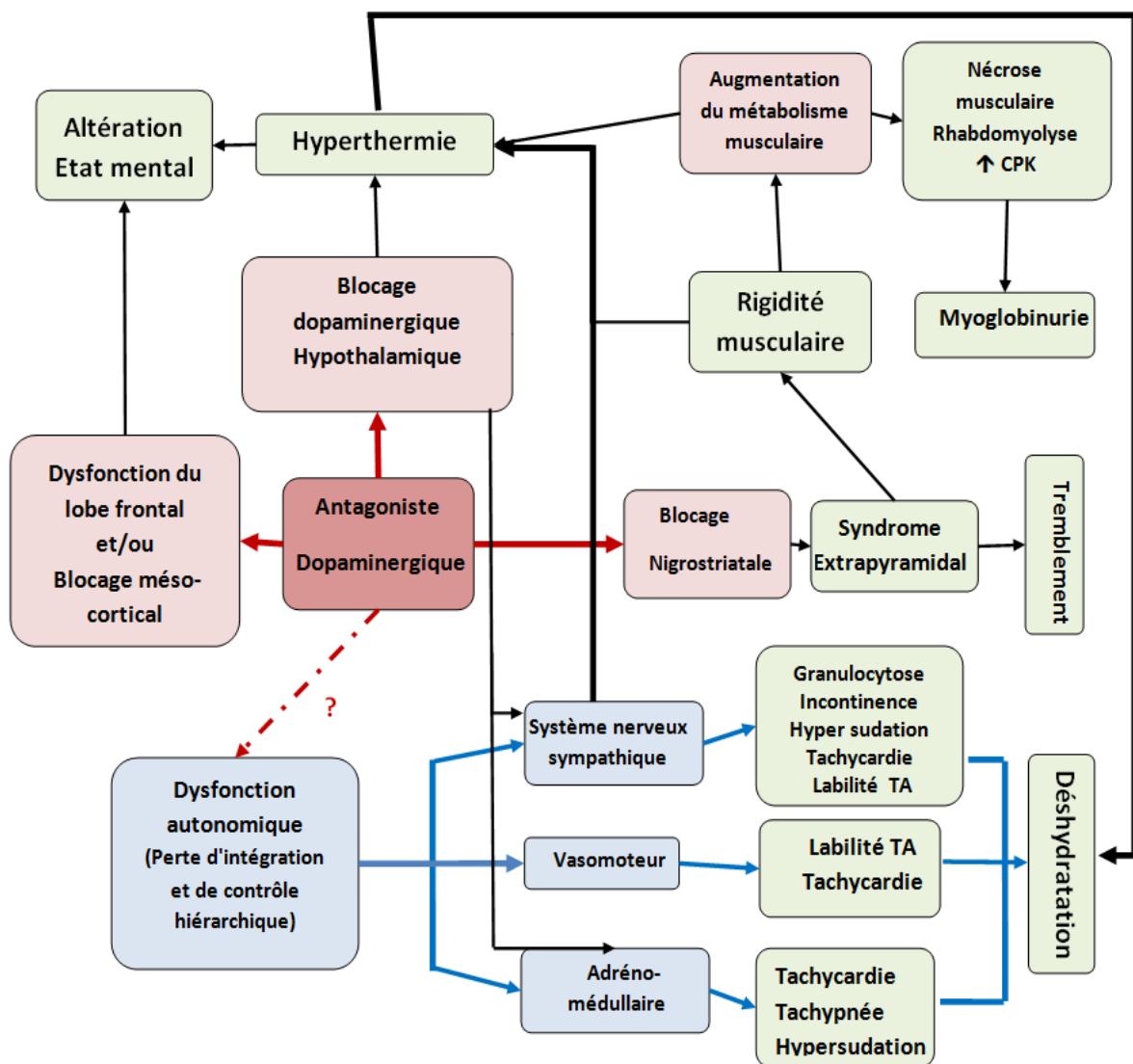


Figure 14 Organigramme de prise en charge du Syndrome Malin des Neuroleptiques

COMPRENDRE LE SMN

Plusieurs hypothèses étiopathogéniques, intriquées :

- **Antagonisme dopaminergique induit par les antipsychotiques = primum movens.**
- Dérégulation du système sympathique
- Predisposition génétique
- Toxicité musculaire directe et emballement inflammatoire



SUSPICION SYNDROME MALIN NEUROLEPTIQUES

→ QUELS FACTEURS DE RISQUE ?

FACTEURS DE RISQUE	
TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE	Phases initiales du traitement
	Changement des doses
	Doses élevées de NL
	Voie parentérale (IV ou IM)
	Poly médication
	Traitement antipsychotique
	Autres composés : AD, SH, AP
ENVIRONNEMENTAUX	Contention physique
	Déshydratation
	Température ambiante élevée
DEMOGRAPHIQUES	Age
	Multi morbidités
GENETIQUES	ATCD de SMN
	ATCD familial de syndrome catatonique
	Les canalopathies musculaire

→ QUELS SONT LES TRAITEMENTS IMPLIQUES ? (Listes non exhaustives)

- Anti psychotiques de première génération: chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol, palipéridone, perphénazine, thioridazine....
- Anti psychotiques de deuxième génération: aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone, et ziprasidone....

- Tout médicament interférant avec la transmission dopaminergique : certains antiémétiques (dompéridone, métoclopramide....).....
- Arrêt brutal des agonistes dopaminergiques (L-Dopa,....)

➔ **QUELLE SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE EVOCATRICE ?**

- Hyperthermie
- Rigidité musculaire
- Dysautonomie
- Altération de l'état mental

QUELLE PEC INITIALE AVANT TRANSFERT EN USI ?

➔ GESTION DU TRAITEMENT SUSPECT

- Arrêt immédiat des psychotropes ou tout médicament à risque.
- Reprise des agonistes dopaminergiques si arrêt brutale de ces derniers.

➔ EVALUATION DES FONCTIONS VITALES selon protocole ABCDE :

A – Airway with C–spine protection	Libération et protection des voies aériennes avec respect de l'axe tête–cou–tronc
B – Breathing	Fonction respiratoire
C – Circulation	Fonction circulatoire
D – Disability	Fonction neurologique
E – Exposure, Environment	Glycémie capillaire, refroidissement, examen sommaire

➔ MISE EN CONDITION INITIALE

- Position demi–assise ou latérale de sécurité en fonction du contexte.
- Canule de Guédel, Oxygénothérapie au masque, sonde naso–gastrique.
- Voie veineuse périphérique 18 ou 16 G
- Sérum salé 0,9% 500 ml

➔ TRANSFERT REGULE EN UNITE SOINS INTENSIFS AVEC Fiche de référence détaillant:

- Identification du patient
- Terrain et comorbidités
- Traitements (Molécules, doses, voies d'administration, durée)
- Délai d'arrêt du traitement et prise en charge initiale
- Contact famille
- Coordonnées médecin psychiatre assurant le suivi.....

COMMENT CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE SMN ?**→ QUELS SONT LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SMN ?**

Les critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques du DSM-V

→ Une exposition à un antagoniste dopaminergique, ou arrêt d'un agoniste dopaminergique, dans les dernières 72 heures ;

→ Une symptomatologie évocatrice :

- ✓ Hyperthermie > 38°C à au moins à 2 reprises;
- ✓ Rigidité musculaire généralisée, en « tuyau de plomb » dans les formes sévères;
- ✓ Altération de l'état mental : délire ou altération de la conscience allant de la stupeur au coma;
- ✓ Elévation des créatines phosphokinases (CPK) au moins à 4 fois la normale;
- ✓ Activation du système nerveux autonome avec :
 - Augmentation de la fréquence cardiaque d'au moins 25% par rapport à la valeur de base ;
 - Hypersudation ;
 - Elévation de la pression artérielle systolique ou diastolique d'au moins 25% par rapport à la valeur de base ou fluctuation de la pression artérielle (changement de la diastolique $\geq$ 20 mm Hg ou changement de la systolique $\geq$ 25 mm Hg dans les dernières 24 heures) ;
 - Augmentation de la fréquence respiratoire d'au moins 50% par rapport à la valeur de base ;
 - Incontinence urinaire ;
 - Pâleur ;

→ Les symptômes ne sont pas dus à une autre substance ou à une autre condition neurologique ou générale et ne sont pas expliqués par un trouble mental sous-jacent.

➔ **QUEL BILAN PARACLINIQUE DEMANDER POUR LE DIAGNOSTIC POSITIF, DIFFERENTIEL ET LA RECHERCHE DE COMPLICATIONS ?**

Bilans à demander	Intérêt du bilan
Glycémie capillaire	
Bilans infectieux	
NFS, CRP, Hémocultures, Ponction lombaire, ECBU	Eliminer toute cause infectieuse
Bilan toxicologique = screening sanguin et urinaire	Eliminer diagnostics différentiels d'origine toxicologique
Bilan radiologique (TDM cérébrale)	Eliminer une cause neurologique
CPK et CPK-MB Myoglobulinémie et myoglobulinurie	Renforcer le diagnostic de SMN
Fonction rénale (urée, créatinine)	Rechercher une insuffisance rénale
Ionogramme sanguin complet: Ca, Na, K, Mg, Ph	Rechercher les troubles électrolytiques
Gazométrie de sang : pH, HCO ₃ ⁻ , paCO ₂ , BE, paO ₂ Lactates	Pour éliminer une défaillance respiratoire ou acidose métabolique
Bilan hépatique + Hémostase : TP, TCA, Plaquettes, GOT, GPT, Facteur V, Albuminémie	Pour éliminer une insuffisance hépatique et une CIVD

COMMENT EVALUER LA GRAVITE DU SMN ?**L'EVALUATION DOIT ETRE DYNAMIQUE DANS LE TEMPS****A. EN PSYCHIATRIE ET/OU AUX URGENCES****→ QUICK-SOFA**

Hypotension artérielle ($PAS \leq 100$ mmHg)	1 point
Fréquence respiratoire élevée (≥ 22 /min)	1 point
Altération de conscience ($GCS \leq 14$)	1 point

→ SELON LES STADES DE SEVERITE DU SMN

Stades de sévérité	Présentation clinique
I : Parkinsonisme d'origine médicamenteuse	Rigidité, tremblement
II : catatonie d'origine médicamenteuse	Rigidité, mutisme, stupeur
III : SMN léger et précoce	Rigidité légère, catatonie ou confusion, $T^{\circ} \leq 38^{\circ}C$, FC ≤ 100 batt/min
IV : SMN modéré	Rigidité modérée, catatonie ou confusion T° entre 38 – 40° FC : 100 – 120 batt/min
V : SMN sévère	Rigidité sévère Catatonie ou coma, $T^{\circ} \geq 40^{\circ}C$ FC ≥ 120 batt/min

B. EN REANIMATION**→ SCORE DE SOFA**

SOFA		0	1	2	3	4
Cardio-vasc	PAM (mmHg) Traitement (µg/kg/min)	≥ 70 ∅	< 70 ∅	Dopa ≤ 5 Dobu	Dopa > 5 Adré ≤ 0,1 NA ≤ 0,1	Dopa > 15 Adré > 0,1 NA > 0,1
Respi	PaO₂/FiO₂ VM	> 400 ∅	301- 400 ∅	201- 300 ∅	101- 200 +	≤ 100 +
Neuro	GCS	15	13 -14	10 -12	6 - 9	< 6
Reins	Créatininémie (µmol/L) Diurèse (ml/j)	< 110 > 500	110 -170 > 500	171 – 299 > 500	300- 440 <i>ou</i> < 500	> 440 <i>ou</i> < 200
Foie	Bilirubine (mmol/L)	< 20	20-32	33-101	102 - 204	> 204
Coag	Plaquettes (10³/mm³)	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20

➔ ECHELLE D'EVALUATION DE SACHDEV

Nom et prénom : _____ Date : _____									
IP : _____									
Examineur : _____ Heure : _____									
Évaluation effectuée : pour toute la journée / un moment donné									
Catégories / Items	Cotation*							Sous-total	Score Catégorie
I/ Température orale	0	1	2	3	4	5	6	----	----
II/ Syndrome extrapyramidal									
Rigidité	0	1	2	3				----	----
Dysphagie	0	1						----	
tremblement de repos	0	1	2					----	
III/ Dysautonomie									
PAS	0	1						----	----
PAD	0	1						----	
Tachycardie	0	1						----	
Hypersudation	0	1						----	
Incontinence	0	1						----	
Tachypnée	0	1						----	
IV/ Altération de la conscience	0	1	2	3	4	5	6	----	----
V/ Catatonie / désordre des mouvements									
Posture	0	1						----	----
Rareté des paroles	0	1						----	
Mutisme	0	1	2					----	
Mouvements choréiformes	0	1						----	
Dystonie	0	1						----	
VI/ Bilan biologique									
Taux de CPK	0	1	2	3	4			----	----
Aux de leucocytes	0	1	2					----	
Total									____/36

Un score total > 8 et score ≥ 2 dans 3 catégories renforce le diagnostic

▪ Système de cotation de l'échelle de Sachdev**Catégorie I : Température orale**

Température la plus élevée sur 24 heures : 0 ($< 37^{\circ}\text{C}$) ; 1 ($37.0 - 37.4^{\circ}\text{C}$) ; 2 ($37.5 - 37.9^{\circ}\text{C}$) ; 3 ($38 - 38.9^{\circ}\text{C}$) ; 4 ($39 - 39.9^{\circ}\text{C}$) ; 5 ($40 - 41.9^{\circ}\text{C}$) ; et 6 ($\geq 42^{\circ}\text{C}$).

Catégorie II : Syndrome extrapyramidal

Rigidité évaluée aux muscles fléchisseurs du poignet et du coude et à la rotation passive du cou :

- 0 : absente
- 1 : légère (Mâchoire serrée)
- 2 : modérée sans limitation du mouvement passif
- 3 : sévère avec limitation du mouvement passif

Dysphagie :

- 0 : absente
- 1 : présente (ou signe indirect : hyper salivation)

Tremblement au repos : évalué chez un sujet assis avec les bras appuyés sur les bras du fauteuil ou sur les genoux :

- 0 : Pas de tremblement
- 1 : Tremblement intermittent et/ou unilatéral
- 2 : Tremblements bilatéraux prédominants au repos

Catégorie III : Dysautonomie

Item Absent 0 ou Présent 1, à tout moment sur 24 heures.

Augmentation de la PAS = 30 mm au-dessus de la ligne de base ou = 150 mm si référence de base non disponible.

PAD = 20 mm au-dessus de la ligne de base ou = 100 mm si référence de base non disponible.

Tachycardie : Fréquence cardiaque = 30 battements/ min au-dessus de la ligne de base, ou = 100 si référence de base non disponible.

Hypersudation: Transpiration abondante non expliquée par la température ambiante ou autre étiologie.

Incontinence : incontinence fécale ou urinaire non expliquée par une altération de la conscience ou par l'état catatonique.

Tachypnée : fréquence respiratoire = 15 / min au-dessus de la ligne de base ou = 40 / min si référence de base non disponible.

Catégorie IV : Altération de la conscience

- 0 : Si aucune altération de la conscience ou altération expliquée par autre cause

- 1 : Perplexité évidente mais patient complètement orienté
- 2 : Légère désorientation dans le temps ou l'espace
- 3 : Niveau de conscience fluctuant avec périodes de normalité
- 4 : Délire prolongé cliniquement évident ou mis en évidence par un EEG anormal
- 5 : Patient stuporeux qui répond à des stimuli douloureux
- 6 : Patient comateux, totalement non répondant → GCS

Catégorie V : Catatonie / troubles du mouvement

- 0 : Absent ou présent avant utilisation de l'agent incriminé
- 1 : Présent

Posture = maintien inexplicable d'une posture anormale pendant une période prolongée.

Pauvreté de la parole = réduction de la parole spontanée et de la réponse aux questions.

Mutisme = manque inexplicable de parole intermittent:1 ou continu : 2.

Les patients peuvent développer des **mouvements choréiformes** ou une **dystonie** tels que rétrocollis, opisthotonus, trismus ou crises oculogyriques.

Catégorie VI : Bilan biologique

Taux de CPK (UI/l):

- 0 : < 200
- 1 : 200–400 (0 si injection IM dans les 24 H précédentes)
- 2 : 400–200 (1 si injection IM dans les 24 H précédentes)
- 3 : 1000–10000
- 4 : 10000

Taux de leucocytes :

- 0 : < 15000
- 1 : 15000– 30000
- 2 : > 30000

MESURES DE REANIMATION ET PREVENTION DES COMPLICATIONS

MISE EN CONDITION ET MONITORAGE	• Position demi-assise tête à 45°. • Monitoring standard : fréquence et rythme cardiaque, PA non invasive, SpO2, Température, diurèse horaire. • 2 VVP 18 – 16 G, voie veineuse centrale si nécessaire. • Biologie: NFS + Plaquettes, bilan hépatique, fonction rénale, Hémostase, électrolytes (Kaliémie, calcémie, phosphatémie, magnésémie), glycémie, CRP, gaz du sang (HCO3⁻, pH, paO2, paCO2), lactates, pH urinaire à la BU ±procalcitonine. • Sonde naso-gastrique si : trouble de déglutition, hyper-salivation, trouble de conscience. • Radiographie thoracique standard.
REANIMATION LIQUIDIENNE ET SUPPORT RENAL	• Cristalloïdes : Sérum salé 0,9%, Ringer lactate • 3 à 6 litres /24 heures voire plus sous couvert de monitoring • Objectifs rénaux : Diurèse 2 – 3 ml/kg/h et pH urinaire > 6,5. • STOP Remplissage vasculaire si oligurie malgré volémie optimisée car risque de surcharge. • EVITER NEPHROTOXIQUES • Colloïdes PROSCRITS • Bicarbonates au cas par cas • Epuration Extra Rénale
REFROIDISSEMENT	• Température ambiante aux alentours de 23° C. • Couvertures de refroidissement et blocs de glace (aine et aisselles). • Paracétamol si T° ≥ 39°C.

PEC RESPIRATOIRE	▪ Position thorax surélevée à 45° du niveau du lit. ▪ Oxygénothérapie aux lunettes, au masque nébuliseur ou à haute concentration en fonction de la SpO₂. ▪ kinésithérapie respiratoire avec mesures posturales, spirométrie incitative et drainage des sécrétions bronchiques. • Intubation endo-trachéale et ventilation mécanique sur des critères respiratoires, hémodynamiques et/ou neurologiques
TRAITER L'AGITATION	▪ Eviter la contention le maximum possible. • Benzodiazépines (lorazépam ou midazolam) : 1–2 mg en intraveineux tous les 4 à 6 heures.
TRAITEMENT LABILITE TENSIONNELLE ET RYTHMIQUE	▪ Correction troubles hydroélectrolytiques ▪ Anti arythmiques ▪ Inhibiteurs calciques (Attention Ne pas associer avec Dantrolène)
PREVENTION ULCERE DE STRESS	▪ Inhibiteurs de la pompe à protons.
PROPHYLAXIE THROMBO EMBOLIQUE	▪ Pharmacologique adaptée à la fonction rénale ▪ Mécanique ▪ Lever précoce.
PREVENTION COMPLICATIONS DECUBITUS	▪ Changements réguliers position ▪ Matelas anti-escarres ▪ Kinésithérapie motrice + mobilisation précoce
PREVENTION COMPLICATIONS METABOLIQUES	▪ Apport énergétique à base de sérum glucosé 5% avec équilibre électrolytique. ▪ Prise en charge nutritionnelle : entérale (orale ou par sonde naso-gastrique) et/ou parentérale.

QUEL TRAITEMENT SPECIFIQUE ?

Stades de sévérité	Présentation clinique	Traitement proposé
I : Parkinsonisme médicamenteux	Rigidité, tremblement	Réduire les doses ou changer le psychotrope
II : Catatonie médicamenteuse	Rigidité, mutisme, stupeur	Arrêt, réduction ou changement psychotrope Lorazépam (Maximum 8 mg / jour)
III : SMN léger et précoce	Rigidité légère, catatonie ou confusion, $T^{\circ} \leq 38^{\circ}C$, $FC \leq 100$ batt/min	Arrêt psychotrope Lorazépam : 1-2 mg/ 4-6 h et Maximum 8 mg / jour
IV : SMN modéré	Rigidité modérée, catatonie ou confusion T° entre 38 – 40° FC : 100 – 120 batt/min	Arrêt psychotrope Unité de soins intensifs Lorazépam : 1-2 mg/ 4-6 h et Maximum 8 mg / jour Bromocriptine 2,5 – 5 mg toutes les 8 heures (VO ou SNG) si disponible, ou Amantadine : 100 mg/8h (VO ou SNG) si disponible ECT en 2 ^{ème} intention
V : SMN sévère	Rigidité sévère Catatonie ou coma, $T^{\circ} \geq 40^{\circ}C$ $FC \geq 120$ batt/min	Arrêt psychotrope Unité de soins intensifs Dantrolène IV : 1 mg/kg toutes les 4 – 6 heures pendant 48 heures (Maximum 10mg/kg/j) si disponible Bromocriptine 2,5 – 5 mg toutes les 8 heures (VO ou SNG) si disponible, ou Amantadine : 100 mg/8h (VO ou SNG) si disponible ECT en 2 ^{ème} intention
Impératifs ECT (Eléctroconvulsivo – thérapie)	▪ Evaluation préanesthésique ▪ Préparation plateau technique anesthésique (Monitoring, Oxygène, canule guédel) ▪ Communication Anesthésiste–Opérateur ▪ Eviter certains agents (Succinylcholine...)	

REINTRODUCTION TRAITEMENT ?

Si réintroduction d'un traitement psychotique envisagée, il est recommandé :

- ➔ D'attendre au moins deux semaines avant de reprendre le traitement, voire plus si symptômes résiduels existants.
- ➔ D'éviter le même médicament en cause.
- ➔ D'utiliser des agents moins puissants.
- ➔ De commencer à faibles doses avec des schémas de titration plus lents.
- ➔ D'éviter la voie parentérale.
- ➔ D'éviter le lithium.
- ➔ De prévenir et corriger rapidement une déshydratation.
- ➔ Une surveillance étroite pour détecter précocement une récurrence de SMN.

CONCLUSION

Le SMN est un **diagnostic d'exclusion**, rare et de présentations variables.

Bien qu'il soit rare, il constitue une **urgence neuropsychiatrique diagnostique et thérapeutique** au vu de son évolution naturelle et de ses complications potentiellement mortelles.

Il exige une expertise clinique, **multidisciplinaire** et **dynamique** au cours de la prise en charge, pour ne pas méconnaître les formes atypiques ni les diagnostics différentiels.

L'utilisation de **critères diagnostiques plus souples** paraît plus à même de détecter des SMN frustrés ou atypiques, plus fréquents avec les psychotiques de deuxième génération ou les médicaments non psychotropes.

L'identification de **facteurs pronostiques** propres à notre contexte marocain pourrait améliorer le pronostic mais nécessite de larges cohortes multicentriques nationales. Cela dit, l'âge avancé, les valeurs élevées de CPK et la défaillance rénale sont des facteurs potentiels à considérer dans les études ultérieures et méritent toute l'attention du clinicien au cours de la prise en charge.

Même si la prise en charge du SMN est assurée essentiellement dans les milieux de réanimation, la question n'est pas ou très peu abordée dans les recommandations des sociétés savantes internationales et nationales de la spécialité. L'élaboration d'un **protocole contextualité et actualisé**, à partir d'étude de cas de SMN pris en charge en réanimation, constitue le principal fruit du présent travail. L'objectif étant de réduire la marge d'incertitude du clinicien et de coller autant que possible à la réalité du terrain.

RESUMES

RESUME

Le syndrome malin des neuroleptiques en Réanimation

Introduction : Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une urgence neuropsychiatrique diagnostique et thérapeutique rare et potentiellement mortelle en l'absence de prise en charge adaptée et précoce. **L'objectif** de ce travail est une analyse des cas de SMN pris en charge en réanimation afin de permettre aux cliniciens d'orienter leur prise en charge selon un protocole actualisé et propre à notre contexte.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective incluant tous les cas de SMN admis au service de réanimation polyvalente A4 du CHU Hassan II de Fès de Janvier 2012 à Décembre 2019. Les variables analysées étaient d'ordre démographique, diagnostique, thérapeutique et évolutif.

Résultats : 20 patients ont été inclus dans l'étude. Age moyen : 36,6 ans et prédominance masculine. Aucun patient n'avait d'antécédent de SMN et 45% des patients étaient traités pour une schizophrénie. Le SMN était lié à la prise d'antipsychotiques chez tous les patients avec un intervalle libre de 7,6 jours en moyenne. Les neuroleptiques (NL) de première génération étaient les plus prescrits (80%). La rigidité musculaire était notée chez 90% des patients, l'hyperthermie et le syndrome neuropsychique chez 65% des patients et la dysautonomie chez 50% des patients. Tous les patients avaient un taux de CPK > 4 fois la normale. Le recours à la ventilation mécanique était nécessaire chez 20% des patients et l'épuration extra rénale chez un patient. Le traitement spécifique n'a été utilisé chez aucun patient. La durée moyenne de séjour en réanimation était de 10 jours. Le taux de mortalité était de 10% et le décès était rattaché à la défaillance rénale. L'analyse des facteurs prédictifs de mortalité était freinée par la taille de notre cohorte.

Discussion et conclusion : Le SMN est un diagnostic d'exclusion, rare et de présentations variables. Il exige une expertise clinique multidisciplinaire et dynamique pour ne pas méconnaître les formes atypiques ni les diagnostics différentiels. L'établissement de protocoles contextualisés et actualisés pourraient améliorer le pronostic. L'identification de facteurs pronostiques nécessite de larges cohortes multicentriques nationales.

ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome in a Moroccan intensive care unit

Background: Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially life-threatening neuropsychiatric emergency. **The aim of our study** is to elaborate an updated local protocol through investigating NMS cases managed in ICU.

Materials and Methods: A retrospective study including all NMS patients admitted to our unit from January 2012 to December 2019. The variables analysed included demographics, diagnosis, therapeutics and outcomes

Results: 20 patients were included in this study. Average age was 36.6. Sex ratio was M/F : 4. No patient had a history of NMS and 45% of patients were being treated for schizophrenia. NMS was due to antipsychotics use in all patients. First generation neuroleptics (NL) were the most prescribed (80%). Average time between introduction of NL and onset of symptoms was 7.6 days. Rigidity was observed in 90% of patients, hyperthermia and neuropsychic syndrome in 65% of patients and dysautonomia in 50% of patients. All patients had a CPK level > 4 times normal. Mechanical ventilation was required in 20% of patients and haemodialysis in one patient. No patient had specific therapy. Mean duration of ICU stay was 10 days. Mortality rate was 10% and death was linked to kidney failure. The analysis of predictors of mortality was limited by the size of our cohort.

Discussion and conclusion: NMS is a diagnosis of exclusion, rare with variable presentations. It requires multidisciplinary and dynamic clinical expertise. Establishing local updated protocols could improve prognosis. Predictive risk factors should be more investigated in larger multicentric cohorts.

ملخص

المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان

مقدمة: هي حالة طوارئ عصبية تشخيصية وعلاجية نادرة تهدد حياة المريض في غياب التشخيص العلاج المبكر والسريع. الهدف من هذا العمل هو اجراء دراسة تحليلية لحالات المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان التي تم استقبالها في وحد العناية المركزة، وذلك من اجل تمكين أطباء العناية المركزة من توجيه التشخيص والعلاج وفقا لبروتوكول محدث وخاص بسياقنا.

المواد والأساليب: دراسة بأثر رجعي، لجميع حالات المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان الذين تم استقبالهم بوحدة الإنعاش بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال الفترة الممتدة من يناير 2012 الى دجنبر 2019. المتغيرات التي تم تحليلها كانت ذات طابع ديموغرافي، تشخيصي، علاجي وتطوري.

النتائج: تم جرد 20 حالة. كان متوسط العمر 36.6 سنة. اغلب الحالات التي سجلت هي من الذكور (16 ذكر مقابل 4 اناث). لم تسجل أي حالة مشابهة للمتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان في السوابق المرضية، 45 ٪ من المرضى كانوا مصابين بمرض السكيزوفرينيا، مضادات الذهان الكلاسيكية كانت الأكثر استخداما، (80٪) متوسط الوقت الفاصل بين ظهور اول الاعراض وزيارة الطبيب كان في حدود 7.6 أيام. الحقن العضلي او الوريدي تم استخدامه عند 20 ٪ من الحالات، سجل ارتفاع الحرارة في 65 ٪ من الحالات، 90 ٪ عانوا من حالة التصلب العضلي في حين المتلازمة العصبية النفسية لوحظت في 65 ٪ من الحالات. خلل الوظائف المستقلة سجل لدى 50٪. مستوى الكرياتينين فوسفوكيناز تجاوز أربع مرات المستوى الطبيعي عند كل الحالات. تم إجراء فحوص لاستبعاد حالة عصبية أو عامة أخرى أو اضطراب عقلي أساسي لدى كل المرضى. كان وقف الادوية والعناية المركزة من اهم المراحل العلاجية لكل المرضى. 20 ٪ من المرضى احتاجوا الى التنفس الميكانيكي كما ان 5٪ احتاجت لتصفية الكلي. كان متوسط فترة الإقامة في العناية المركزة 10 أيام. وبلغ معدل الوفيات 10 ٪ وكانت مرتبطة بالفشل الكلوي، نظرا للعدد الضئيل للحالات، الدراسة التحليلية لعوامل الوفيات لم يكن ممكنا.

المناقشة والاستنتاج: المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان هو تشخيص بالإقصاء، نادر وذو اعراض متنوعة، يتطلب خبرة سريرية، غالبا متعددة الاختصاص وديناميكية اثناء العلاج، حتى لا يتم تجاهل الاشكال غير التقليدية او التشخيصات الأخرى ذات الاعراض المتشابهة، يبدو أن استخدام معايير تشخيص أكثر مرونة يكشف على الأرجح حالات غير شائعة، أكثر تعددا مع الجيل الثاني لمضادات الذهان، استخدام مضادات الذهان غير التقليدية وإنشاء بروتوكولات سياقية وحديثة يمكن أن يحسن التشخيص. يتطلب تحديد العوامل المرتبطة بالوفاة مجموعات كبيرة متعددة المراكز.

REFERENCES

- [1] Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993;77:185–202.
- [2] Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1989 Jan; 50(1):18–25.
- [3] Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic Malignant Syndrome: Complications, Outcomes, and Mortality. *Neurocrit Care* 2016; 24:97.
- [4] American Psychiatric Association. *DSM–5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- [5] Delay J, Pichot P, Lempérière MT, Ellisalde B, Peigne F. Un neuroleptique majeur non phénothiazinique et non résérpinique, l’halopéridol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960; 118 : 145–52.
- [6] DSM IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington DC, American Psychiatry Association 1994; 739–42.
- [7] Menon, V., Thamizh, J. S., Rajkumar, R. P. et Selvakumar, N. «Neuroleptic malignant syndrome (or malignant extrapyramidal autonomic syndrome): Time to revisit diagnostic criteria and terminology ? ». *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2016; 51 (1), 102.
- [8] Lurdes Tse, Alasdair M. Barr, Vanessa Scarapicchia and Fidel Vila-Rodriguez. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Current Neuropharmacology*, 2015, 13, 395–406.
- [9] Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2018; 157:663–675.
- [10] Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 271–3.

- [11] Gurrera RJ: Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 169–180.
- [12] Mihara K, Kondo T, Suzuki A, et al. Relationship between functional dopamine D2 and D3 receptors gene polymorphisms and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 117B:57.
- [13] Wagner, R.; Fink, R.H.; Stephenson, D.G. Effects of chlorpromazine on excitation–contraction coupling events in fasttwitch skeletal muscle fibres of the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 2004, 141(4), 624–633.
- [14] Anglin, R.E.; Rosebush, P.I.; Mazurek, M.F. Neuroleptic malignant syndrome: a neuroimmunologic hypothesis. *CMAJ*, 2010, 182(18), E834 –838.
- [15] Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (6):870–876.
- [16] D Moussaoui. Psychiatry and mental health in Morocco. *Bull Acad Natl Med*.2007 Apr–May;191 (4–5):781–2.
- [17] Imane ZHFIR. Syndrome malin des neuroleptiques (à propos de 14 cas). Thèse pour l’obtention du doctorat en médecine 2014, N°111–14, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.
- [18] Gurrera RJ, Simpson JC, Tsuang MT. Meta–analytic evidence of systematic bias in estimates of neuroleptic malignant syndrome incidence. *Compr Psychiatry*. 2007; 48: 205e211.
- [19] Lao Kim S. J., Zhao Jiayi, Lam Lam, Blais Joseph Edgar, Wong Ian, Besag Frank M. C., Chang W. C. and al. Risk of Neuroleptic Malignant Syndrome Among Patients Exposed to Antipsychotics (March 6, 2019). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3347920>.

- [20] Stubner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundorfer G and al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(suppl 1):S54-S64.
- [21] Aynur Sahin, Mustafa Cicek, Ozgen Gonenc Cekic, Mucahit Gunaydin, Demet Saglam Aykut, Ozgur Tatli and al. A retrospective analysis of cases with neuroleptic malignant syndrome and an evaluation of risk factors for mortality. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2017; 17: 141-145.
- [22] Montoya A, Ocampo M, Torres-Ruiz A. Neuroleptic malignant syndrome in Mexico. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10:111 - 3.
- [23] Gurrera, R. J. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2017; 135(5): 398-408.
- [24] Strugnell C, Dunstan DW, Magliano DJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Daly RM. Influence of age and gender on fat mass fat-free mass and skeletal muscle mass among Australian adults: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study (AUSDIAB). *J Nutr Health Aging* 2014; 18:540-546.
- [25] Bergen SE, O'Dushlaine CT, Lee PH et al. Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: investigations of age at onset, severity, sex and family history. *Schizophre Res* 2014 ; 154:48-53.
- [26] Messias EL, Chen C-Y, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatric Clin N Am* 2007; 30:323-338
- [27] Panagiotakopoulos L, Neigh GN. Development of the HPAaxis: where and when do sex differences manifest? *Front Neuroendocrinol* 2014; 35:285-302.
- [28] Otani K, Horiuchi M, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry* 1991; 158: 850-3.

- [29] Marine Auffret, Johana Béné, Marie Lachatre Marc Lambert et Sophie Gautier
Syndrome malin des neuroleptiques chez un patient traité par alimémazine
Thérapie 2013 Mai-Juin; 68 (3): 173-174.
- [30] Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE.
Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. J Nerv Ment Dis.
1994; 182(3):168-173.
- [31] Benazzi F. Neuroleptic malignant syndrome without rigidity. Ital J Neurol Sci 1991;
12:121.
- [32] İlker Özdemir, Erkan Kuru, Yasir Safak, and Rıza Gökçer Tulacı. A Neuroleptic
Malignant Syndrome Without Rigidity. Psychiatry Investig 2018; 15(2):226-229.
- [33] Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 1985 ;
142(10) :1137-1145.
- [34] Lang FU, Lang S, Becker T, Jäger M. Neuroleptic malignant syndrome or catatonia?
Trying to solve the catatonic dilemma. Psychopharmacology (Berl). 2015;
232(1):1-5.
- [35] Caroff S, Mann S, Campbell E. Atypical antipsychotics and neuroleptic
malignant syndrome. Psychiatr Ann 2000;30:314-21.
- [36] Ümit Tural, and Emin Önder. Clinical and pharmacologic risk factors for
neuroleptic malignant syndrome and their association with deathp Psychiatry and
Clinical Neurosciences 2010; 64: 79-87
- [37] Vinay Gupta, Rakesh Magon.B.P, Mishra. G.B.S. Sidhu, Ranjiv Mahajan. Risk factors
in neuroleptic malignant Syndrome Indian Journal of Psychiatry 2003; 45(I): 30-
35.
- [38] V Voros, P Osvath, S Fekete, T Tenyi. Antipsychotics and rhabdomyolysis.
Differential diagnosis and clinical significance of elevated serum creatine kinase
levels in psychiatric practice. Psychiatr Hung. 2009 ; 24 (3):175-84.

- [39] Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphimethod.J Clin Psychiatry. 2011 ; 72:1222–1228
- [40] Ronald J. Gurrera, Gino Mortillaro, Varadaraj Velamoor and Stanley N. Caroff. A Validation Study of the International Consensus Diagnostic Criteria for Neuroleptic Malignant Syndrome J Clin Psychopharmacol 2017; 37: 67–71.
- [41] Ramadhan Oruch ian F Pryme Bernt A engelsen Anders Lund Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017:13 161–175.
- [42] Lee HC, Kim JM, Lim JK, Jo YS, Kim SK. Central hyperthermia treated with baclofen for patient with pontine hemorrhage. Ann Rehabil Med. 2014;38(2):269–272.
- [43] Sung CY, Lee TH, Chu NS. Central hyperthermia in acute stroke. Eur Neurol. 2009;62(2):86–92.
- [44] Haddow AM, Harris D, Wilson M, Logie H. Clomipramine induced neuroleptic malignant syndrome and pyrexia of unknown origin. BMJ. 2004; 329(7478):1333–1335.
- [45] Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991; 148(6):705–713.
- [46] Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 1989;146(3):324–328.
- [47] Lowe CM, Grube RR, Scates AC. Characterization and clinical management of clozapine-induced fever. Ann Pharmacother. 2007; 41(10):1700–1704.
- [48] Sachdev P., Kruk, J., Kneebone, M., Kissane, D., 1995. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: review and report of new cases. Journal of Clinical Psychopharmacology 15,365 – 371.

- [49] Sachdev PS. A rating scale for neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatry Res* 2005; 135(3):249–56
- [50] Silva RR, Munoz DM, Alpert M et al. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38: 187–194
- [51] Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L Cronemeyer M, Neu P, Connemann BJ, Gahr M, Sartorius A, Mühlbauer V. Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome in International Therapy Guidelines: a Comparative Analysis Pharmacopsychiatry. Published online on 2019 Dec 9. <https://doi.org/10.1055/a-1046-1044>.
- [52] Bosch X, Poch E, Grau JM: Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009 ; 361:62–72
- [53] Anatole Harrois. Rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë. *MAPAR* 2017: 393 – 407.
- [54] McMahon GM, Zeng X, Waikar SS: A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1821–1828.
- [55] Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P et al: An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1128–1155.
- [56] Patrick A. Torres, John A. Helmstetter, Adam M. Kaye, Alan David Kaye. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner Journal* Mar 2015, 15 (1) 58–69.
- [57] Cho YS, Lim H, Kim SH: Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 2007; 24:276–280.

- [58] Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LC, Martins ID, Kellum JA, Liborio AB: Lactated Ringer Is Associated With Reduced Mortality and Less Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med* 2016; 44:2163–2170.
- [59] Potura E, Lindner G, Biesenbach P, Funk GC, Reiterer C, Kabon B, Schwarz C, Druml W, Fleischmann E: An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2015;120:123–129.
- [60] Nielsen JS, Sally M, Mullins RJ, Slater M, Groat T, Gao X, de la Cruz JS, Ellis MK, Schreiber M, Malinoski DJ: Bicarbonate and mannitol treatment for traumatic rhabdomyolysis revisited. *Am J Surg* 2017;213:73–79.
- [61] Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, Murray PT, Bailey MJ, Bellomo R, Bagshaw SM: Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 2013; 10:e1001426.
- [62] Khwaja A: KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120:c179–184
- [63] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D et al: Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375:122–133.
- [64] Guzman N, Podoll AS, Bell CS, Finkel KW: Myoglobin removal using high-volume high-flu hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury. *Blood Purif* 2013;36:107–111.

- [65] Megan E. Musselman and Suprat Saely. Diagnosis and treatment of drug-induced hyperthermia. *Am J Health-Syst Pharm*– Vol 70 Jan 1, 2013.
- [66] Hirjak D, Sartorius A, Kubera K et al. Antipsychotic-induced motor symptoms in schizophrenic psychoses–Part 2: Catatonic symptoms and neuroleptic malignant syndrome. *Nervenarzt* 2019; 90: 12–24.
- [67] Francis A, Koch M, Chandragiri S, Rizvi S, Petrides G: Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectr* 2000; 5:54–57.
- [68] Woodbury MM, Woodbury MA: Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1161–1164.
- [69] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF and all. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Feb;14(1):2–44.
- [70] Kadiyala PK, Kadiyala LD. Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. *Indian J Anaesth*. 2017; 61 (5):373–380.
- [71] Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie 2019, Accessed on August 21, 2019. Available at: <https://www.dgppn.de/leitlinien-publicationen/leitlinien.htm>.
- [72] Mahendran, R.; Winslow, M.; Lim, D. Recurrent neuroleptic malignant syndrome. *Aust N Z J Psychiatry*, 2000, 34(4), 699–700.
- [73] Pope HG Jr, Aizley HG, Keck PE Jr, McElroy SL. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:208.

- [74] Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. Arch Intern Med.1989; 149:1927–31.
- [75] Michael R. Ware, David B. Feller and Karen L. Hall. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management.Prim Care Companion CNS Disord 2018; 20(1):17r02185.
- [76] Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatr. 1980; 41:79–83.
- [77] Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, Shimada T, Horiguchi H,Matsuda S. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: a propensity–matched analysis from the Japanese diagnosis procedure combination database. J Clin Psychiatry. 2012; 73:427–30.
- [78] Taniguchi N, Tanii H, Nishikawa T, et al. Classification system of complications in neuroleptic malignant syndrome. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1997;19:193–9.
- [79] Toufik Jouali, Brahim Boukatta, Brahim Bechri, Nawfel Houari, Abderahim Bouazzaoui, Hicham Sbai, Nabil Kanjaa. Un syndrome malin des neuroleptiques compliqué d'hémorragie méningée et révélant une vascularite cérébrale. Pan African Medical Journal. 2014 ; 19:247.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Système de cotation de l'échelle de Sachdev

Catégorie I : Température orale

Température la plus élevée sur 24 heures : 0 ($< 37^{\circ}\text{C}$) ; 1 ($37.0 - 37.4^{\circ}\text{C}$) ; 2 ($37.5 - 37.9^{\circ}\text{C}$) ; 3 ($38 - 38.9^{\circ}\text{C}$) ; 4 ($39 - 39.9^{\circ}\text{C}$) ; 5 ($40 - 41.9^{\circ}\text{C}$) ; et 6 ($\geq 42^{\circ}\text{C}$).

Catégorie II : Syndrome extrapyramidal

Rigidité évaluée aux muscles fléchisseurs du poignet et du coude et à la rotation passive du cou :

- 0 : absente
- 1 : légère (Mâchoire serrée)
- 2 : modérée sans limitation du mouvement passif
- 3 : sévère avec limitation du mouvement passif

Dysphagie :

- 0 : absente
- 1 : présente (ou signe indirect : hyper salivation)

Tremblement au repos : évalué chez un sujet assis avec les bras appuyés sur les bras du fauteuil ou sur les genoux:

- 0 : Pas de tremblement
- 1 : Tremblement intermittent et/ou unilatéral
- 2 : Tremblements bilatéraux prédominants au repos

Catégorie III : Dysautonomie

Item Absent 0 ou Présent 1, à tout moment sur 24 heures.

Augmentation de la PAS = 30 mm au-dessus de la ligne de base ou = 150 mm si référence de base non disponible.

PAD = 20 mm au-dessus de la ligne de base ou = 100 mm si référence de base non disponible.

Tachycardie : Fréquence cardiaque = 30 battements/ min au-dessus de la ligne de base, ou = 100 si référence de base non disponible.

Hypersudation: Transpiration abondante non expliquée par la température ambiante ou autre étiologie.

Incontinence : incontinence fécale ou urinaire non expliquée par une altération de la conscience ou par l'état catatonique.

Tachypnée : fréquence respiratoire = 15 / min au-dessus de la ligne de base ou = 40 / min si référence de base non disponible.

Catégorie IV : Altération de la conscience

- 0 : Si aucune altération de la conscience ou altération expliquée par autre cause
- 1 : Perplexité évidente mais patient complètement orienté
- 2 : Légère désorientation dans le temps ou l'espace
- 3 : Niveau de conscience fluctuant avec périodes de normalité
- 4 : Délire prolongé cliniquement évident ou mis en évidence par un EEG anormal
- 5 : Patient stuporeux qui répond à des stimuli douloureux
- 6 : Patient comateux, totalement non répondant → GCS

Catégorie V : Catatonie / troubles du mouvement

- 0 : Absent ou présent avant utilisation de l'agent incriminé
- 1 : Présent

Posture = maintien inexplicé d'une posture anormale pendant une période prolongée.

Pauvreté de la parole = réduction de la parole spontanée et de la réponse aux questions.

Mutisme = manque inexplicé de parole intermittent:1 ou continu : 2.

Les patients peuvent développer des **mouvements choréiformes** ou une **dystonie** tels que rétrocollis, opisthotonus, trismus ou crises oculogyriques.

Catégorie VI : Bilan biologique

Taux de CPK (UI/l):

- 0 : < 200
- 1 : 200–400 (0 si injection IM dans les 24 H précédentes)
- 2 : 400–200 (1 si injection IM dans les 24 H précédentes)
- 3 : 1000–10000
- 4 : 10000

Taux de leucocytes :

- 0 : < 15000
- 1 : 15000– 30000
- 2 : > 30000