

chiatric. Elle comporte une comparaison avec les données recueillies dans la population générale sur la santé, les soins médicaux et les décès. Cette enquête peut aider à comprendre le phénomène de la surmortalité des malades mentaux. En ce qui concerne le VIH-sida, elle compare les patients ayant le sida. Elle signale que le sida est plus fréquent parmi les malades mentaux que dans la population générale (8 vs 2). Toutefois, on doit tenir compte du fait que l'enquête est longitudinale et que, dans son état actuel d'avancement, elle n'a encore porté que sur des effectifs assez restreints, trop faibles pour autoriser avant d'assez longues années une extrapolation à l'ensemble des patients suivis dans les structures psychiatriques (qu'elles soient intra ou extra-hospitalières).

De même, on ne peut s'appuyer sur la littérature internationale qu'avec prudence. Les conclusions des études sont contradictoires, et

celles qui mettent en évidence des proportions importantes de patients à la fois atteints de troubles psychiques et porteurs de VIH ont porté sur des populations dont les conditions de vie et l'environnement (notamment la piètre qualité de l'habitat, sa précarité ou sa carence) étaient particulièrement défavorables.

D'autre part, il n'est certainement pas sans intérêt d'envisager une confrontation de données factuelles avec les opinions émises par les personnes ayant répondu au cours de l'enquête. En effet, il existe bien d'autres sources d'information. Toutefois, si l'on prend en compte l'influence des représentations dans la vie psychologique et sociale, et leur rémanence, on ne saurait tenir celles-ci pour moins importantes à connaître que les analyses épidémiologiques, les observations de pratiques concrètes, ou encore les options doctrinales et les règlements et consignes en vigueur.

## La réintroduction des neuroleptiques après un syndrome malin A propos d'un cas clinique

S. LAFONT-RAPNOUIL, S. DOLBEAULT, V. DEFFEZ, A. FÉLINE

### Mots-clés :

Neuroleptique, syndrome malin, récurrence, facteurs de risque, traitement, réintroduction neuroleptique, conduite à tenir.

**RÉSUMÉ :** *A partir d'un cas clinique faisant état d'un syndrome malin des neuroleptiques sévère et récurrent, les auteurs proposent une revue de la littérature, qui permet de préciser la conduite à tenir : d'une part le traitement symptomatique du syndrome, d'autre part la réintroduction du traitement neuroleptique avec le maximum de sécurité.*

### Key-words :

Neuroleptique, malignant syndrome, recurrence, risk factors, treatment's guidelines, psychotropic reintroduction.

**SUMMARY :** *Authors report the clinical case of a severe and recurrent neuroleptic malignant syndrome, and propose a review of the literature, from which issue in particular practical guidelines for treating the syndrome and managing the psychotropic's reintroduction safely.*

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) fut décrit par Jean Delay dès les premiers essais cliniques réalisés avec l'halopéridol (5). Cet accident thérapeutique, dont la rareté conduit à une connaissance avant tout bibliographique, pose de nombreuses interrogations théoriques quant aux mécanismes étiopathogéniques mis en jeu et engendre des difficultés pratiques, lorsqu'il s'agit d'envisager la réintroduction d'un neuroleptique après un tel épisode. Il nous a semblé important, à partir du cas clinique d'un patient à qui nous avons dû proposer la réintroduction d'un traitement neuroleptique après un SMN, de reprendre les données de la littérature pouvant orienter la conduite à tenir. Nous en rappellerons les éléments généraux, évoquerons les propositions thérapeutiques actuelles, avant de revenir sur les hypo-

thèses étiopathogéniques qui permettent, en confrontation avec des résultats cliniques empiriques, de proposer des règles de plus grande sécurité lors de la réintroduction d'un neuroleptique.

### CAS CLINIQUE

M. R., 20 ans, est hospitalisé dans notre service après un séjour en réanimation médicale. L'histoire de ce jeune homme, sans antécédent psychiatrique, commence 15 jours auparavant par un épisode d'excitation importante avec insomnie totale, agitation, hyperactivité anxieuse et se complète par l'installation rapide d'éléments délirants de thèmes et de mécanismes multiples. Il est alors hospitalisé dans le service psychiatrique de son secteur et reçoit un traitement par loxapine (Loxapac®, 250 mg/j) par voie orale et injectable. Au sixième jour de ce traitement s'installent des troubles

Correspondance : S. Dolbeault, Service de Psychiatrie du Professeur Féline, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, F-94275 Le Kremlin-Bicêtre.

moteurs faisant évoquer une catatonie, puis une fièvre élevée à 39 °C, une hyperleucocytose à 20 000/mm<sup>3</sup>, sans point d'appel infectieux. Un traitement antibiotique s'avère inefficace. L'aggravation rapide de son état général avec survenue de troubles de la déglutition dans le cadre d'une hypertonicité extrapyramidale diffuse, déshydratation et insuffisance rénale fonctionnelle (natrémie à 150 mmol/l), tachycardie, obnubilation, motive son transfert en réanimation médicale. Le scanner cérébral est normal, l'électroencéphalogramme l'est globalement aussi. Les enzymes musculaires (CréatinePhosphoKinases) sont à 30 fois la normale.

Le traitement neuroleptique est immédiatement interrompu et compte tenu de l'importante agitation dans le contexte délirant, le patient reçoit des benzodiazépines à fortes doses ; il bénéficie par ailleurs d'une hydratation par voie parentérale et d'une renutrition par sonde gastrique. Ces diverses mesures permettent une amélioration clinique en quelques jours. Parallèlement, sur le plan psychiatrique, on observe la restauration d'un contact de bonne qualité et l'amendement partiel des éléments délirants. Persistent cependant une logorrhée anxieuse, une labilité émotionnelle et des troubles du sommeil. C'est alors que le patient est transféré dans notre service pour la poursuite de la prise en charge. En l'espace de 72 heures, se réinstalle le tableau psychiatrique initial, et vingt jours après le début du SMN, l'excitation psychique liée à la production délirante est telle que nous optons pour la prescription conjointe de lithium (*Téralithe 400LP*®, 1,5 g/j), de valpromide *Dépanide*®, 800 mg/j) et de clonazepam (*Rivotril*®, 5 mg/j). A J30, le traitement psychotrope n'ayant pas permis d'obtenir d'amélioration, il est décidé de réintroduire un neuroleptique, la chlorpromazine *Largactil*®, à la dose quotidienne de 200 mg/j *per os* (et à deux reprises en intramusculaire), en surveillant la température et les CPK. Au bout de 3 jours, l'élévation concomitante de la température à 37 °C et des CPK à 20 fois la normale motive l'arrêt du *Largactil*®. Variables cliniques et biologiques se normalisent en l'espace de 48 heures.

L'état psychiatrique inquiétant de notre patient nous fait alors opter pour un traitement par sismothérapie ; le lithium est interrompu, mais *Dépanide*® et *Rivotril*® sont poursuivis. Le bénéfice est net mais instable après huit sismothérapies. Aussi, à J48 du premier SMN, et 18 jours après la tentative d'introduction de la chlorpromazine *Largactil*®, on propose d'introduire un troisième neuroleptique, l'amisulpride *Soliane*®, à doses progressivement croissantes jusqu'à 800 mg/j *per os*, en appliquant la même surveillance de la température et des CPK. Au bout d'une semaine, le patient s'améliore enfin de manière significative et aucune modification de la température ni des CPK n'est observée. A J60, le contact avec le patient est excellent, la thymie stable, la critique des idées délirantes est totale et on ne retrouve pas d'élément en faveur d'un processus dissociatif chronique. Il quitte le service avec un traitement psychotrope associant *Soliane*® (800 mg/j), *Téralithe 400LP*® (1-400 mg) et *Dépanide*®.

## DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La fréquence estimée du syndrome malin des neuroleptiques est une donnée peu précise dont les variations reflètent essentiellement des différences méthodologiques (hétérogénéité des critères diagnostiques retenus, des modalités de recueil des données, mais aussi du type de patient et des pratiques cliniques rencontrées). Les deux seules études prospectives réalisées mesurent une incidence de 0,07 % (7) et de 0,15 % (9), et ne doivent pas omettre l'effet de sensibilisation préventive induite. La meilleure approximation d'incidence, issue de l'analyse de seize études, conclut à un taux de 0,2 % (66 cas sur un total de 33 720 patients neuroleptisés) (3).

Il s'agit d'un effet secondaire rare mais redoutable car la mortalité, même si elle a beaucoup décliné depuis les années 80 (25 % avant 1984) (15), reste importante aujourd'hui, évaluée à 10 % environ (3).

Le diagnostic est simple quand le syndrome clinique est complet, associant une fièvre souvent élevée (40 °C dans 40 % des cas), une rigidité musculaire généralisée et d'autres signes extrapyramidaux (97 % des cas), une instabilité neurovégétative (95 % des cas) couplée le plus souvent à la modification rapide de l'état mental du patient (modification de la conscience). Il faut aussi rechercher des arguments biologiques non spécifiques tels qu'une hyperleucocytose (98 % des cas), une augmentation des CPK-MM spécifiques des muscles squelettiques (95 % des cas). Ces anomalies biologiques précèdent souvent les signes généraux tels qu'acidose métabolique (75 %) et myoglobulinurie (67 %), qui doivent faire redouter la survenue de complications rénales. Dans 54 % des cas, l'EEG montre des signes de ralentissement généralisé alors que le scanner cérébral est le plus souvent normal ou en tout cas sans anomalie spécifique.

Mais toutes les combinaisons de symptômes existent et multiplient ainsi les formes cliniques existantes : en fonction de l'intensité de chaque symptôme et de leurs associations, on décrit de nombreuses formes frustes ou atypiques, pouvant rendre le diagnostic positif plus difficile. Caroff est le premier à avoir proposé, en 1993, des critères diagnostiques ; la dernière édition du DSM les intègre et en affine la liste (2) (*Tableau 1*).

L'évolution du syndrome est intimement liée à la rapidité d'établissement du diagnostic, puisqu'à l'arrêt des neuroleptiques le pronostic dépend des complications organiques pouvant survenir. Les principales causes de décès sont l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, l'infarctus, les troubles du rythme, l'embolie pulmonaire, la coagulation intravasculaire disséminée et l'insuffisance rénale. Mais le plus souvent, la récupération du SMN est complète en 9 (3) à 13 jours (1) lorsque les neuroleptiques simples sont en cause, et en 18 à 26 jours avec les formes mélangées. De très rares cas de séquelles à moyen ou long terme sont rapportés (troubles mnésiques organiques, syndrome cérébelleux ou extra-

Tableau I. - Critères DSM-IV du Syndrome Malin des Neuroleptiques.

A.	Apparition d'une rigidité musculaire et d'une température élevée lors d'un traitement neuroleptique.
B.	Au moins deux des signes suivants : (1) sueurs profuses (2) dysphagie (3) tremblements (4) incontinence (5) modification du niveau de conscience, de la confusion au coma (6) mutisme (7) tachycardie (8) tension artérielle élevée ou labile (9) leucocytose (10) marqueurs biologiques de souffrance musculaire (CPK)
C.	Les éléments des critères A et B ne sont pas liés à une autre substance (p. ex. phencyclidine) ou à un problème médical ou neurologique (p. ex. encéphalite virale).
D.	Les symptômes des critères A et B ne sont pas mieux explicités par l'existence d'un trouble mental (p. ex. troubles de l'humeur avec caractéristiques catatoniques).

pyramidal, neuropathies périphériques) (14), dont la survenue serait majorée en cas d'association du lithium au neuroleptique impliqué (11).

Le **traitement** consiste avant tout en l'arrêt immédiat des neuroleptiques et en un traitement symptomatique associant le refroidissement, la réhydratation et le maintien des fonctions vitales. Certains proposent des traitements plus spécifiques de la symptomatologie extrapyramidale en utilisant des médicaments antiparkinsoniens. L'usage des anticholinergiques, comme la bipéridine *Akineton*® ou le trihexiphénidyle *Artane*®, est controversé car ces produits peuvent aggraver la dysrégulation thermique (8). Les agonistes dopaminergiques levant le blocage des récepteurs D2 tels que la bromocriptine *Parlodel*®, l'amantadine *Mantadiv*®, ou même la lévodopa sont préconisés par de nombreux auteurs pendant la phase aiguë (l'évolution des troubles est abrégée dans deux-tiers des cas par ces traitements, selon Addonizio (1)). Certains proposent d'autres substances au vu de leurs propriétés myorelaxantes, comme le dantrolène *Dantrium*® (qui améliorerait 15 patients sur 20) (1) ou les benzodiazépines (efficacité non démontrée). La place de l'électroconvulsivothérapie pourrait être double : d'une part du fait de son activité connue sur la rigidité catatonique dont les similitudes avec le SMN sont réelles, d'autre part en permettant de surseoir à la prescription de neuroleptiques dans le traitement de la symptomatologie psychotique aiguë. Cependant, elle fait encore l'objet d'une controverse : car si un à deux tiers des sujets y trouvent un bénéfice rapide (1, 4, 12), d'autres auteurs insistent sur l'existence d'un risque cardiaque réel (15).

Ainsi la prise en charge aiguë des patients présentant un SMN reste avant tout empirique, au même titre que les différentes hypothèses étiopathogéniques concernant sa survenue. L'implication de mécanismes dopaminergiques est certaine : tous les neuroleptiques impliqués ont une action antagoniste sur les récepteurs D2

dopaminergiques, de même que d'autres substances antagonistes de la dopamine (metoclopramide *Primperan*®, amoxapine *Defanyl*®) également incriminées dans la survenue de SMN. D'autres auteurs montrent que l'arrêt brutal de traitements avec des agonistes de la dopamine peut déclencher la survenue d'une symptomatologie très proche du SMN (3). Par ailleurs, des arguments anatomiques sont en faveur de l'hypothèse d'un dysfonctionnement des circuits dopaminergiques (description de troubles similaires en cas de lésions neurologiques touchant le gyrus cingulaire antérieur, les corps mamillaires et les noyaux centraux hypothalamiques (11)).

La controverse portant sur l'origine centrale ou périphérique de ce trouble semble close. En effet, l'existence de similitudes cliniques entre SMN et Hyperthermie Maligne déclenchée par certains produits anesthésiques, a longtemps fait plaider en faveur de mécanismes étiopathogéniques similaires. Mais contrairement à l'hyperthermie maligne, aucune étude ne retrouve dans le SMN de trouble métabolique dans les cellules des muscles squelettiques : il semble donc actuellement bien établi que malgré leurs similitudes cliniques, ces deux syndromes relèvent de mécanismes étiopathogéniques distincts (10).

En revanche, la réduction du SMN à un simple blocage de la dopamine ne peut en aucun cas rendre compte de la rareté de ce syndrome d'une part, de son imprévisibilité totale d'autre part. D'autres facteurs sont nécessaires pour précipiter la survenue de cette complication : ils semblent inclure des données propres à l'état physiologique et psychiatrique des patients, l'âge et le sexe ne semblant pas influencer le risque de survenue du SMN.

Sur le plan organique, plusieurs facteurs sont mis en cause dans la survenue du SMN : déshydratation et agitation psychomotrice (9, 14), dénutrition récente, présence d'une infection intercurrente, hypothyroïdie... Reste à savoir si ces facteurs (en particulier l'agitation) ne représentent pas des biais en influençant le choix du traitement initial : prescription d'un neuroleptique plus incisif (15), par voie parentérale, augmentation plus rapide des doses, association de psychotropes d'emblée (deux neuroleptiques, ou l'association du lithium au neuroleptique (3)).

Sur le plan psychiatrique, le diagnostic ne semble pas modifier en tant que tel la fréquence de SMN (11). Pourtant, de nombreux auteurs ont soulevé la question de la plus forte incidence de SMN dans les troubles de l'humeur, en particulier lors des phases maniaques. Cette hypothèse nécessiterait, pour être validée, une étude contrôlant les facteurs de biais confondants énoncés ci-dessus : déshydratation et agitation psychomotrice ne sont-elles pas en effet sur-représentées en phase maniaque (17) ?

Le seul facteur de risque qui fasse l'unanimité dans la littérature est la présence chez un individu d'antécédent personnel de SMN : 17 % des patients présentant

un SMN auraient un antécédent d'épisode similaire (3). Ce dernier chiffre a d'abord imposé la règle selon laquelle un antécédent de SMN constituait une contre-indication absolue à l'usage de neuroleptiques. Cette règle théorique ne permettait cependant pas de prendre en compte le nombre important de patients pour lesquels la prescription de neuroleptiques est d'un intérêt primordial voire inévitable. Mais surtout, elle a été largement remise en cause par les expériences cliniques récentes. Ainsi, sur un total de 121 patients chez lesquels on réintroduit un neuroleptique après un syndrome malin, on observe de 30 (3, 14) à 50 % (15, 17) de récurrence de SMN. La réapparition d'un SMN peut survenir après un intervalle libre variant de trois jours à vingt-quatre mois, avec un risque particulièrement élevé durant les quinze premiers jours (17), puis redevient imprévisible. Quatre-vingt-sept pour cent des patients pourraient reprendre un neuroleptique sans augmentation de risque six ans après le SMN (14).

Le neuroleptique impliqué peut être celui responsable du premier épisode ou un autre, puisque tous ont été incriminés, y compris la clozapine *Leponex*® (13). De manière empirique, certains auteurs estiment que les produits moins incisifs – comme la thioridazine *Melleril*® – présenteraient un risque moindre (1, 17). L'état physiologique du patient semble avoir la même importance lors de la récurrence que lors du premier épisode (3). Enfin, la coprescription de lithium est un facteur à considérer puisqu'il semble augmenter le risque de récurrence – même si les causes de cette constatation peuvent être indirectes. En effet, parmi les patients récidivant lors de la réintroduction d'un neuroleptique, 33 % prenaient du lithium alors que cette proportion est de 10 % dans le groupe des patients qui tolèrent leur nouveau neuroleptique (17).

Ces données permettent peut-être de répondre au dilemme du clinicien confronté à la survenue d'un SMN chez un patient, puisque de nombreux auteurs considèrent la réintroduction d'un neuroleptique après un épisode de SMN comme « raisonnable » (15) chez « la majorité des patients » (3). Nous proposons quelques règles permettant de réduire les risques lors de la réintroduction d'un neuroleptique.

Il est primordial de bien peser l'indication, de réévaluer l'intérêt d'un traitement neuroleptique chez le patient, et de réexaminer les possibilités de traitements alternatifs. Une fois l'indication posée, il faut évaluer l'équilibre physiologique du patient, contrôler son hydratation, diminuer une éventuelle agitation par des traitements associés, vérifier l'absence de troubles somatiques intercurrents. Il semble souhaitable de respecter un intervalle libre d'au moins quinze jours entre la guérison complète de l'épisode malin et la réintroduction d'un neuroleptique, au risque d'assister à une exacerbation des symptômes résiduels qui pourrait donner à penser qu'il s'agit d'une récurrence (6, 17). Aucune règle ne permet de guider le choix de la molécule puisque l'on peut utiliser le même neuroleptique à la même dose

sans provoquer la même réaction, mais les récurrences seraient moins fréquentes avec des neuroleptiques moins incisifs. La prescription doit être réalisée en milieu hospitalier avec une surveillance de l'état clinique (état général, constantes biologiques, et en particulier la température) et psychiatrique (certains auteurs insistent sur le caractère annonciateur de certaines modifications brutales de l'état mental du patient (3, 16)). Enfin, elle repose sur la surveillance biologique de certains paramètres comme les enzymes musculaires et la natrémie.

On prescrira une seule substance neuroleptique, à posologie progressive, de préférence par voie orale, en excluant toute forme retard. Il est admis par la plupart des auteurs que la réintroduction d'un neuroleptique doit se faire en l'absence de lithium. En revanche, l'association systématique de *Dantrolène*® ou de *Parlodol*® reste controversée.

La revue de la littérature nous a permis de retrouver quatre cas seulement de patients qui, comme dans l'observation clinique que nous rapportons, ont pu bénéficier d'un traitement neuroleptique sans difficulté après deux épisodes différents de syndrome malin. Les règles de réintroduction ne semblent pas différer dans ce cas des règles générales énoncées ci-dessus.

## CONCLUSION

Le SMN reflète une grande variété de tableaux cliniques, d'intensité et de gravité très variables, mais pouvant engager le pronostic vital. Les données de la littérature convergent sur l'hypothèse étiopathogénique d'un mécanisme dopaminergique central et sur l'existence de facteurs de risque. La bonne connaissance de ce syndrome permet son identification précoce et la mise en place d'une stratégie thérapeutique dont les fils conducteurs sont rappelés ici. Mais surtout, elle montre qu'un antécédent de SMN ne contre-indique en rien la réintroduction d'un neuroleptique, à condition de respecter quelques principes de bonne pratique clinique, qui permettent de prévenir la résurgence d'un nouveau SMN. Enfin, elle répond au mieux aux interrogations des psychiatres confrontés à la nécessité pour certains patients d'utiliser des substances neuroleptiques au long cours...

## BIBLIOGRAPHIE

1. Addonizio G., Susman V.L., Roth S.D. : Neuroleptic malignant syndrome : review and analysis of 115 cases. *Biol. Psychiatry*, 1987 ; 22 : 1004-1020.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition (DSM-IV). *American Psychiatric Association*, Washington DC, 1994 ; 739-742.
3. Caroff S.N., Mann S.C. : Neuroleptic malignant syndrome. *Med. Clin. North America*, 1993 ; 77 : 185-202.

4. Davis J.M., Janicik P.G., Sakkas P. *et al.* : Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy*, 1991 ; 7 : 111-120.
5. Delay J., Pichot P., Lempérière T. *et al.* : Un neuroleptique majeur non-phénothiazinique et non réserpinique, l'halopéridol, dans le traitement des psychoses. *Ann. Med. Psychol.*, 1960 ; 118 : 145-152.
6. Delerue O., Destée A. : Syndrome malin des neuroleptiques prolongé et à rechutes. *Rev. Neurol.*, 1990 ; 146 : 515-517.
7. Gelenberg A.J., Bellinghausen B., Wojcik J.D. *et al.* : A prospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. *Am. J. Psychiatry*, 1988 ; 145 : 517-518.
8. Gratz S.S., Levinson D.F., Simpson G.M. : The treatment and management of neuroleptic malignant syndrome. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1992 ; 16 : 425-44.
9. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.L. : Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome : a prospective study. *Am. J. Psychiatry*, 1987 ; 144 : 1344-1346.
10. Keck P.E., Caroff S.N., McElroy S.L. : Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia : end of a controversy ? *J. Neuropsychiat. & Clin. Neurosciences*, 1995 ; 7 : 135-144.
11. Lazarus A., Mann S.C., Caroff S.N. : The neuroleptic malignant syndrome and related conditions. *American Psychiatric Press Inc.*, Washington, D.C., 1989.
12. Mann S.C., Caroff S.N., Bleier H.R. : Electroconvulsive therapy of the lethal catatonia syndrome : case report and review. *Convulsive Therapy*, 1990 ; 6 : 239-247.
13. Pope H.G., Cole J.O., Choras P.T., Fulwiler C.E. : Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1986 ; 174 : 493-495.
14. Rosebush P., Stewart T. : A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 1989 ; 146 : 717-725.
15. Shalev A., Munitz H. : The neuroleptic malignant syndrome : agent and host interaction. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1986 ; 77 : 337-347.
16. Srinivasan A.V., Murugappan M. *et al.* : Neuroleptic malignant syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1990 ; 53 : 514-516.
17. Susman V.L., Addonizio G. : Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1988 ; 176 : 234-241.

## DISCUSSION

Pr KOUPERNIK. – J'ai beaucoup admiré la qualité de votre présentation et peut-être plus encore votre audace thérapeutique. Car, tout en comprenant l'impérieuse urgence du traitement de l'état maniaque gravissime, je me demande si en cas d'issue fatale, la reprise des neuroleptiques n'aurait pas été sévèrement jugée par un éventuel expert. Je voudrais vous demander si la littérature indique que la clozapine et la rispéridone ont été à l'origine de syndromes malins.

Le Solian, que vous avez utilisé avec un bon résultat, a pu être classé par certains auteurs dans le cadre des neuroleptiques atypiques.

Je ne pense pas que le terme d'« incisif » soit valable ; il rejoint dans mon esprit celui de « désinhibiteur ».

Enfin, dernière question : comment se comportait la fonction rénale de votre malade ?

Pr LEMPÉRIÈRE. – On a signalé des syndromes malins avec la clozapine dès les débuts de son utilisation, c'est-à-dire il y a 25 ans. Ces dernières années où l'emploi de la clozapine s'est généralisé, il y a eu des publications faisant état de syndromes malins.

Dr BIÉDER. – C'est une observation très intéressante d'un cas rare, il est vrai, mais non exceptionnel. Je suis informé d'un cas suivi depuis quatre ans. Il s'agit d'un homme jeune, déficient intellectuel, présentant un délire polymorphe avec intervention de personnages extra-terrestres terrifiants contre lesquels il se défend par une agitation élastique dangereusement agressive : on lui prescrit de la clozapine avec succès pendant quelque temps quand survient un syndrome malin imposant l'arrêt du traitement et la prescription d'autres drogues comme les benzodiazépines. Après un certain temps, le délire devient très actif et l'agressivité insupportable ; on prescrit de la fluphénazine retard avec succès encore pendant assez longtemps, jusqu'au moment où la réapparition des troubles fait raccourcir le délai et ajouter quelques gouttes de fluphénazine *per os*, et rapidement, on constate un nouveau syndrome malin authentifié cliniquement et par le dosage des enzymes, mais on note aussi, après un épisode pétémanique, une hyponatrémie. Il se pourrait que cette hyponatrémie ait précipité le syndrome malin. Après la réapparition des troubles, on a dû avoir recours à un nouveau neuroleptique, la rispéridone, actuellement sans inconvénient. Votre communication pourrait inciter à publier l'observation de ce patient, mais après un délai d'évolution important.

Dr HOUILLON. – J'aimerais savoir si vous avez utilisé un anti-parkinsonien de synthèse lors de la prescription du premier neuroleptique et si vous vous en êtes servi au moment de la réintroduction d'un autre neuroleptique après le premier accident.

C'est en effet avec l'Amisulpride que vous avez obtenu les résultats escomptés. Or, c'est justement ce neuroleptique qui, parmi ceux que vous avez prescrits, comporte d'ordinaire le moins d'effets extrapyramidaux.

Il me semble que dans la pratique quotidienne deux attitudes sont à éviter, d'un côté le recours systématique aux correcteurs et de l'autre une abstention trop fréquente qui peut avoir des conséquences immédiates qui passent d'abord inaperçues et sont capables de resurgir ensuite sous une forme plus grave.

Réponse du RAPPORTEUR. – A la question « est-ce que les neuroleptiques tels que clozapine et rispéridone sont également incriminés ? » : oui, absolument. Plusieurs cas sont décrits au même titre qu'avec les autres neuroleptiques.

– A la question « l'alcoolisme est-il un facteur de risque ? » : il existe dans la littérature un article posant la question. *A priori*, l'alcool est incriminé, non pas en tant que facteur de risque direct, mais comme responsable de troubles somatiques et d'un état physique débilité, eux-mêmes facteurs de risque physique de survenue d'un syndrome malin.

– A l'affirmation « vous avez pris de gros risques en associant le neuroleptique au lithium », je répondrai que l'état maniaque du patient était si sévère et si intense que nous avons introduit le Téralithe à visée curative, à distance de l'arrêt du premier neuroleptique. Lorsque nous avons décidé de réintroduire un deuxième neuroleptique, nous n'avions pas encore la notion du caractère néfaste de la coprescription.