

Année 2024

Thèse N° 293

## Le syndrome malin des neuroleptiques : À propos de 5 cas

### THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 /10 /2024

PAR

Mlle. Ikrame EL OUAFRI

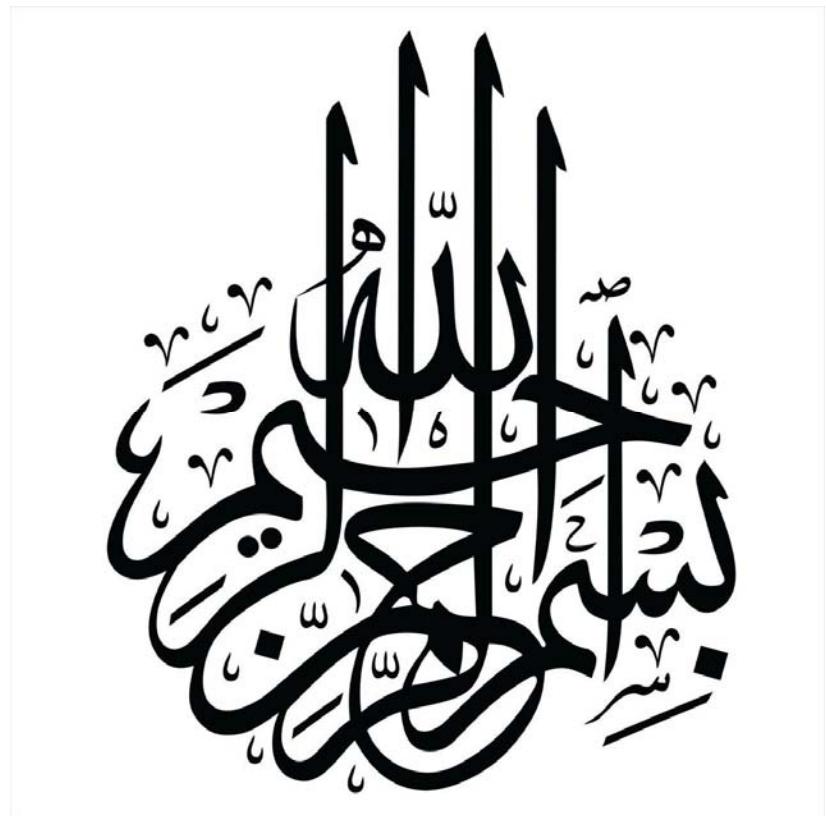
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

### MOTS-CLÉS

Syndrome malin des neuroleptiques -Diagnostic – Prise en charge – Réanimation

### JURY

Mme.	<b>L. ARSALANE</b>	PRESIDENTE
	Professeur de Microbiologie-Virologie	
Mr.	<b>Y. QAMOUSS</b>	RAPPORTEUR
	Professeur d'Anesthésie et de Réanimation	
Mr.	<b>A.BOUKHIRA</b>	
	Professeur de Biochimie-chimie	
Mr.	<b>I. SERGHINI</b>	JUGES
	Professeur d'Anesthésie et de Réanimation	



قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِيقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.  
La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoriaires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI  
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR  
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOUI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
03	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophthalmologie

12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
36	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie

38	CHERIF IDRISI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
40	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
49	BSIISI Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
50	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
51	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
52	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
53	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
54	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
55	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
56	OUALI IDRISI Mariem	P.E.S	Radiologie
57	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
58	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
59	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
60	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
61	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
62	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
63	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
64	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie

65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
68	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
69	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
70	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
71	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
73	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
74	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
75	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
76	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
77	EL IDRISI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
78	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
79	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
80	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
81	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
82	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
83	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
84	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
85	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
86	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophthalmologie
87	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
88	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
89	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
90	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie

91	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
92	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
93	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
94	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
95	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
96	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
97	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
98	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
99	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
100	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
102	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
110	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
111	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
112	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
113	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
114	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
115	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
116	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie

117	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
118	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
119	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
120	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
121	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
122	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
123	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
124	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
125	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
126	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
127	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
128	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
129	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
130	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
131	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
132	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
133	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
134	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
135	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
136	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
137	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
138	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
139	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
140	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
141	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
142	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale

143	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
144	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
145	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
146	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
147	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
148	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
149	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
150	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
151	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
152	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène
154	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
155	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
156	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
157	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
158	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
159	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
160	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
161	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
162	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
163	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
164	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
165	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
166	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
167	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique

168	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
169	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
170	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
171	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
172	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
173	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
174	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
175	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
176	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
177	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
178	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
179	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
180	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
181	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
182	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
183	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
184	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
185	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
186	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
188	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
189	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
190	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
191	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
192	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
193	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie

194	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
195	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
196	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
197	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
198	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
199	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
200	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
201	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
202	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
203	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
204	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
205	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
206	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
207	HAJHOUJI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
208	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
209	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
210	AABBASSI Bouchra	MC	Pédopsychiatrie
211	DOUIREK Fouzia	MC	Anesthésie-réanimation
212	SAHRAOUI Houssam Eddine	MC	Anesthésie-réanimation
213	RHEZALI Manal	MC	Anesthésie-réanimation
214	ABALLA Najoua	MC	Chirurgie pédiatrique
215	MOUGUI Ahmed	MC	Rhumatologie
216	ZOUITA Btissam	MC	Radiologie
217	HAZIME Raja	MC	Immunologie
218	SALLAHI Hicham	MC	Traumatologie-orthopédie
219	BENCHAFAI Ilias	MC	Oto-rhino-laryngologie

220	EL JADI Hamza	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
221	AZAMI Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
222	FASSI FIHRI Mohamed jawad	MC	Chirurgie générale
223	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
224	AMINE Abdellah	MC	Cardiologie
225	CHETOUI Abdelkhalek	MC	Cardiologie
226	WARDA Karima	MC	Microbiologie
227	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organnique
228	ROUKHSI Redouane	MC	Radiologie
229	ARROB Adil	MC	Chirurgie réparatrice et plastique
230	SBAAI Mohammed	MC	Parasitologie-mycologie
231	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
232	SBAI Asma	MC	Informatique
233	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
234	MOULINE Souhail	MC	Microbiologie-virologie
235	AZIZI Mounia	MC	Néphrologie
236	BOUHAMIDI Ahmed	MC	Dermatologie
237	YANISSE Siham	MC	Pharmacie galénique
238	DOULHOUSNE Hassan	MC	Radiologie
239	KHALLIKANE Said	MC	Anesthésie-réanimation
240	BENAMEUR Yassir	MC	Médecine nucléaire
241	ZIRAOUI Oualid	MC	Chimie thérapeutique
242	IDALENE Malika	MC	Maladies infectieuses
243	LACHHAB Zineb	MC	Pharmacognosie
244	ABOUDOURIB Maryem	MC	Dermatologie
245	AHBALA Tariq	MC	Chirurgie générale

246	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
247	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
248	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
249	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
250	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
251	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
252	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
253	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
254	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
255	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
256	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
257	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophthalmologie
258	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
259	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
260	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
261	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
262	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
263	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
264	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
265	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
266	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
267	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
268	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
269	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
270	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
271	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie

272	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
273	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
274	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
275	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
276	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
277	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
278	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
279	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
280	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
281	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
282	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
283	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
284	CHATAR Achraf	MC	Urologie
285	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
286	HOUMAID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
287	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
288	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
289	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
290	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
291	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
292	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
293	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
294	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
295	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
296	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
297	MAAROUFI Fathillah Elkarmi	MC	Chirurgie générale

298	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
299	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
300	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
301	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
302	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
303	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
304	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
305	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
306	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
307	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
308	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
309	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
310	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
311	DAFIR Kenza	MC	Génétique
312	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
313	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
314	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
315	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
316	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
317	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
318	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
319	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
320	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
321	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
322	JENDOUZI Omar	MC	Urologie
323	MANSOURI Maria	MC	Génétique

324	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
325	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
326	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
327	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
328	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
329	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
330	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
331	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
332	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
333	IJDAA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
334	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
335	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
336	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
337	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
338	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
339	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
340	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
341	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
342	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
343	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
344	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
345	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
346	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
347	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
348	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
349	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie

350	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
351	TLEMCANI Younes	MC	Ophthalmologie
352	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
353	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
354	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
355	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
356	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
357	ZOUTEN Othmane	MC	Oncologie médicale
358	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
359	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
360	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
361	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
362	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
363	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
364	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
365	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
366	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
367	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
368	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
369	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
370	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
371	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
372	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
373	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire

**LISTE ARRETEE LE 03/01/2025**



**À notre cher Maître et Rapporteur de thèse : Professeur Youssef QAMOUSS  
Professeur d'Anesthésie et de Réanimation à l'Hôpital Militaire Avicenne.**

*Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez éblouie par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines, professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession, qui seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission. Je vous remercie également pour votre présence et votre disponibilité qui m'ont été précieuses, vous avez pu me supporter malgré mes défauts. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.*

**À notre Maître et Présidente de thèse : Professeur Lamiae ARSALANE  
Professeur de Microbiologie-Virologie à l'Hôpital Militaire Avicenne.**

*Je vous suis grandement reconnaissante pour la bienveillance et l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de présider notre jury de thèse. J'ai toujours admiré votre compétence pédagogique et votre professionnalisme dont j'ai été témoin durant mes études et lors de mon stage d'externat. Je vous remercie énormément de l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse. Veuillez croire, chère maître, en l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma grande admiration.*

***A Notre Maître Et Juge De Thèse : Professeur Abderrahman BOUKHIRA  
Professeur de Biochimie-chimie à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech***

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect*

***A Notre Maître Et Juge De Thèse : Professeur Issam SERGHINI  
Professeur d'Anesthésie et de Réanimation à l'Hôpital Militaire Avicenne.***

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de nous associer à notre jury de thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance et mes vifs remerciements. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués.*



*ABREVIATIONS*

## Liste des abréviations

<b>AA</b>	: antipsychotique atypique
<b>AD ISRS</b>	: Inhibiteur sélectif de recapture de sérotonine
<b>BZD</b>	: Benzodiazépine,
<b>FC</b>	: Fréquence cardiaque
<b>FR</b>	: Fréquence respiratoire
<b>GOT</b>	: Aspartate aminotransférase
<b>GPT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HcO<sub>3</sub></b>	: Bicarbonate
<b>HMA</b>	: Hôpital Militaire Avicenne
<b>Ht</b>	: Hématocrite
<b>IMAO</b>	: Inhibiteur de la monoamine oxydase
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>IV</b>	: Intraveineuse
<b>LDH</b>	: Lactate deshydrogénase
<b>M</b>	: Réponse motrice
<b>NLC</b>	: Neuroleptique classique
<b>paCO<sub>2</sub></b>	: Pression artérielle en dioxyde de carbone
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines
<b>PAM</b>	: Pression artérielle moyenne
<b>paO<sub>2</sub></b>	: Pression artérielle en oxygène
<b>PAS</b>	: Pression artérielle systolique
<b>PEC</b>	: Prise en charge
<b>RAS</b>	: Système rénine angiotensine aldostérone
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Saturation artérielle en oxygène,
<b>SMN</b>	: syndrome malin des neuroleptiques
<b>SNS</b>	: Système nerveux sympathique
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: saturation pulsée en oxygène
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activée
<b>TDM</b>	: tomodensimétrie
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>V</b>	: Réponse verbale
<b>VVC</b>	: Voie veineuse centrale
<b>VVP</b>	: Voie veineuse périphérique
<b>Y</b>	: ouverture des yeux



## Liste des tableaux

- Tableau I** : Critères diagnostiques du syndrome malin aux neuroleptiques.  
Adaptés du DSM-5
- Tableau II** : Principales comorbidités dans notre série
- Tableau III** : Différents neuroleptiques utilisés chez nos patients
- Tableau IV** : Facteurs de risque de SMN décrits dans la littérature et retrouvés dans notre série
- Tableau V** : répartition des patients selon les examens à but étiologique (diagnostic différentiel)
- Tableau VI** : Critères diagnostiques du SMN dans notre population
- Tableau VII** : Répartition des patients selon les signes de gravité.
- Tableau VIII** : Paramètres d'évolution favorable chez nos patients
- Tableau IX** : Répartition des patients selon les complications.
- Tableau X** : Résultats de prévalence de SMN selon les différentes études
- Tableau XI** : l'Age moyen du SMN selon les différentes études
- Tableau XII** : Sexe ratio du SMN selon les différentes études
- Tableau XIII** : Facteurs de risque du SMN selon plusieurs études
- Tableau XIV** : les caractères de la prise médicamenteuse selon différentes études
- Tableau XV** : Hétérogénéité de la présentation clinique et biologique du SMN dans différentes études
- Tableau XVI** : Principaux diagnostics différentiels du Syndrome malin des neuroleptiques
- TABLEAU XVII** : Echelle de SACHDEV pour l'évaluation du SMN adaptée de SACHDEV ET AL
- TABLEAU XVIII** : SCORE DE SOFA : SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT
- Tableau XIX** : Modalités de prise en charge du SMN selon plusieurs études
- Tableau XX** : Comparaison des facteurs pronostics retrouvés dans différentes études.

## Liste des figures

- Figure 1** : Répartition des patients (n=5) en fonction des tranches d'âge
- Figure 2** : Répartition des patients (n=5) en fonction du sexe
- Figure 3** : Répartition des patients (n=5) en fonction du statut conjugal
- Figure 4** : Répartition des patients (n=5) en fonction du statut professionnel
- Figure 5** : Répartition des patients (n=5) en fonction de l'origine
- Figure 6** : Associations médicamenteuses dans notre série
- Figure 7** : Répartition des patients selon le délai d'apparition des symptômes
- Figure 8** : Physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques
- Figure 9** : Complications du SMN
- Figure 10** : Physiopathologie de l'IRA au cours de la rhabdomyolyse



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>3</b>
I. Objectif de l'étude :	4
II. Type, lieu et période de l'étude :	4
III. Population de l'étude :	4
IV. Critères d'inclusion et d'exclusion :	4
V. Recueil des données :	5
VI. Considérations éthiques :	5
<b>RESULTATS</b>	<b>7</b>
I. Caractéristiques socio-démographiques des patients :	8
1. L'âge :	8
2. Le sexe :	9
3. Le statut conjugal :	9
4. Le statut professionnel :	10
5. L'origine :	11
II. TERRAIN, COMORBIDITES ET MEDICATIONS :	11
1. Terrain psychiatrique et comorbidités	11
2. Prise médicamenteuse	12
3. Admission du patient :	14
III. DIAGNOSTIC POSITIF :	14
1. Clinique :	14
2. BIOLOGIE :	16
3. ELIMINER UNE AUTRE CAUSE = DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	17
4. CRITERES DIAGNOSTIQUE :	17
IV. DIAGNOSTIC DE GRAVITE A L'ADMISSION	18
1. Défaillances d'organes :	18
2. Biologie :	19
3. Scores de gravité :	19
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	19
1. ARRET DU TRAITEMENT EN CAUSE	19
2. MESURES DE REANIMATION ET TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	19
3. TRAITEMENT SPECIFIQUE	22
VI. EVOLUTION & MORTALITE :	22
1. Durée de séjour en réanimation	22
2. Evolution :	22
3. Complications :	23
4. Mortalité :	23
5. Sortie de la réanimation :	23
6. Réintroduction du neuroleptique :	23
<b>DISCUSSION</b>	<b>24</b>
I. DEFINITION DU SMN :	25
II. CADRE HISTORIQUE DU SMN :	25
III. PHYSIOPATHOLOGIE DU SMN :	27

1. Rôle du blocage dopaminergique dans le syndrome malin des neuroleptiques :	27
2. L'hypothèse de l'hyperactivité du système nerveux sympathique.....	28
3. Le rôle des autres systèmes de neurotransmetteurs dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques.....	29
4. La théorie des mécanismes moléculaires :	30
<b>IV. ETIOLOGIES : LES MEDICAMENTS EN CAUSE.</b>	<b>32</b>
1. Les neuroleptiques :	32
2. Autres agents ayant une activité antidopaminergique :	32
3. Les agonistes dopaminergiques :	33
4. Autres agents mis en cause :	33
<b>V. EPIDEMIOLOGIE :</b>	<b>34</b>
<b>VI. Caractéristiques socio-démographique</b>	<b>35</b>
1. L'Age :	35
2. Le Sexe :	35
3. L'Origine :	36
<b>VII. Diagnostic positif</b>	<b>36</b>
1. Les FDR du SMN :	36
2. Les Manifestations cliniques :	41
3. Les Manifestations biologiques :	43
4. Les critères diagnostic :	46
<b>VIII. Diagnostic différentiel :</b>	<b>48</b>
1. Les infections :	48
2. Catatonie maligne :	49
3. Syndrome sérotoninergique.....	49
4. Hyperthermie induit par la clozapine :	50
5. Coup de chaleur et hyperthermie maligne d'effort.	50
6. Autres diagnostics différentiels :	50
<b>IX. DIAGNOSTIC DE GRAVITE :</b>	<b>52</b>
1. L'échelle de Sachdev :	52
2. Les scores de gravité de réanimation.....	54
<b>X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :</b>	<b>55</b>
1. L'arrêt du traitement en cause :	55
2. Mesures de réanimation et prévention des défaillances d'organes :	56
3. PEC de la rhabdomyolyse et de l'insuffisance rénale aigue (IRA).....	59
4. Traitement spécifique du SMN :	64
<b>XI. EVOLUTION ET MORTALITE :</b>	<b>68</b>
<b>XII. REINTRODUCTION DES NEUROLEPTIQUES :</b>	<b>70</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>72</b>
<b>RESUMES</b>	<b>74</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>85</b>



*INTRODUCTION*

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une urgence neuropsychiatrique diagnostique et thérapeutique secondaire à une réaction idiosyncrasique liée à l'utilisation d'agents antipsychotiques (neuroleptiques de première ou de deuxième génération) (1) . Il se caractérise par une myriade de signes cliniques, notamment une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de l'état mental et un dysfonctionnement du système nerveux autonome. (2)

Bien que le SMN ne survienne que rarement, avec une incidence estimée à 0,2% parmi les utilisateurs de neuroleptiques(3) , il reste un état neurologique imprévisible et potentiellement mortel que tout clinicien doit être capables de reconnaître, car une identification précoce et une prise en charge médicale appropriée sont essentielles pour garantir de meilleurs résultats pour les patients.

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.

A travers une série de 5 cas de SMN et sur une période de deux ans , nous rapportons l'expérience du service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne (HMA) de Marrakech, dans la prise en charge de cette entité pathologique avec comparaison des résultats à ceux rapportés dans la littérature.



*MATERIELS*  
*ET*  
*METHODES*

---

## **I. Objectif de l'étude :**

Le but de notre étude est de préciser les caractéristiques épidémiologiques , cliniques , thérapeutiques et évolutifs des patients ayant présenté un syndrome malin des neuroleptiques.

## **II. Type, lieu et période de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive s'étalant sur deux ans du 1er janvier 2022 au 31 Décembre 2023, menée au service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.

## **III. Population de l'étude :**

Notre étude a été menée sur 5 patients collectés auprès du service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne (HMA) de Marrakech ayant présenté un syndrome malin des neuroleptiques.

## **IV. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

### **• Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients admis au service de réanimation durant la période de l'étude et présentant un syndrome malin des neuroleptiques.

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

• Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de l'analyse les patients qui ne répondaient pas aux critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques et/ou dont les dossiers sont manquants ou inexploitables.

## **V. Recueil des données :**

Nous avons élaboré une fiche d'exploitation préétablie 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 puis des dossiers médicaux sur papier des patients.

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

## **VI. Considérations éthiques :**

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

**Tableau I : Critères diagnostiques du syndrome malin aux neuroleptiques. Adaptés du DSM-5**

- ✓ *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.*

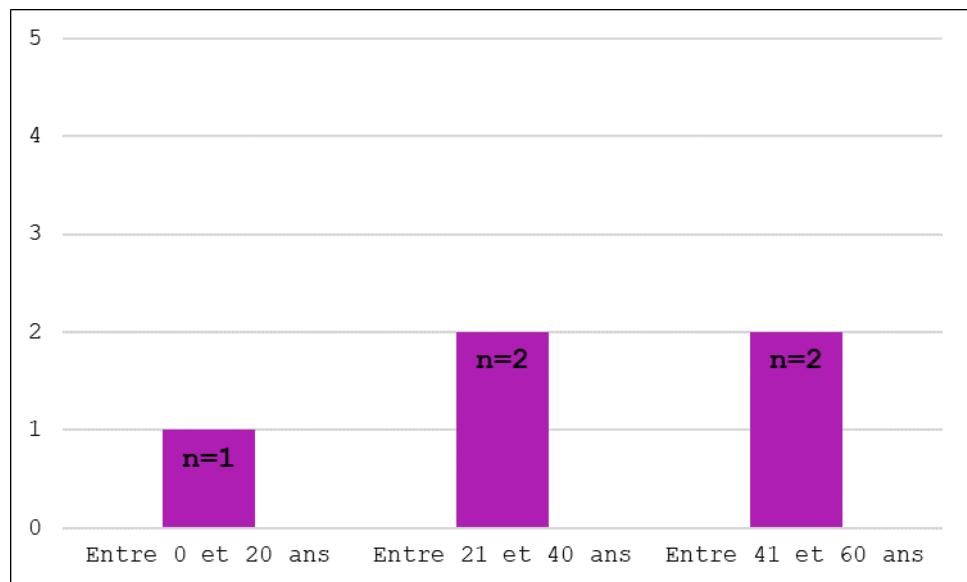


*RESULTATS*

## I. Caractéristiques socio-démographiques des patients :

### 1. L'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 36,6 ans avec des extrêmes allant de 20 à 54 ans



**Figure 1 : Répartition des patients (n=5) en fonction des tranches d'âge**

## 2. Le sexe :

Parmi les 5 cas étudiés, 4 malades étaient de sexe masculin (80 %) et un seul malade de sexe féminin (20 %), soit une prédominance masculine avec un sex-ratio de 4/1 (H/F)

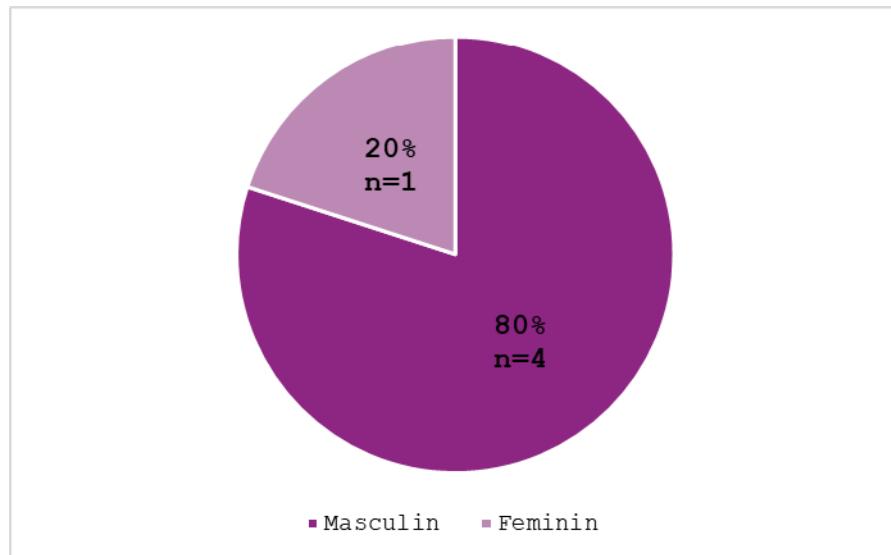


Figure 2: Répartition des patients (n=5) en fonction du sexe

## 3. Le statut conjugal :

Concernant le statut conjugal, on notait 2 patients mariés , 2 patients célibataires et un patient divorcé .

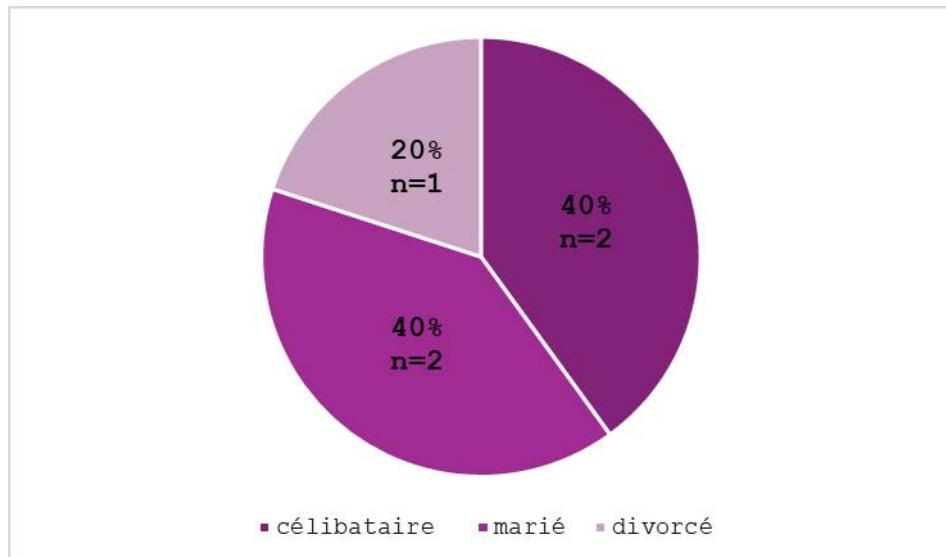
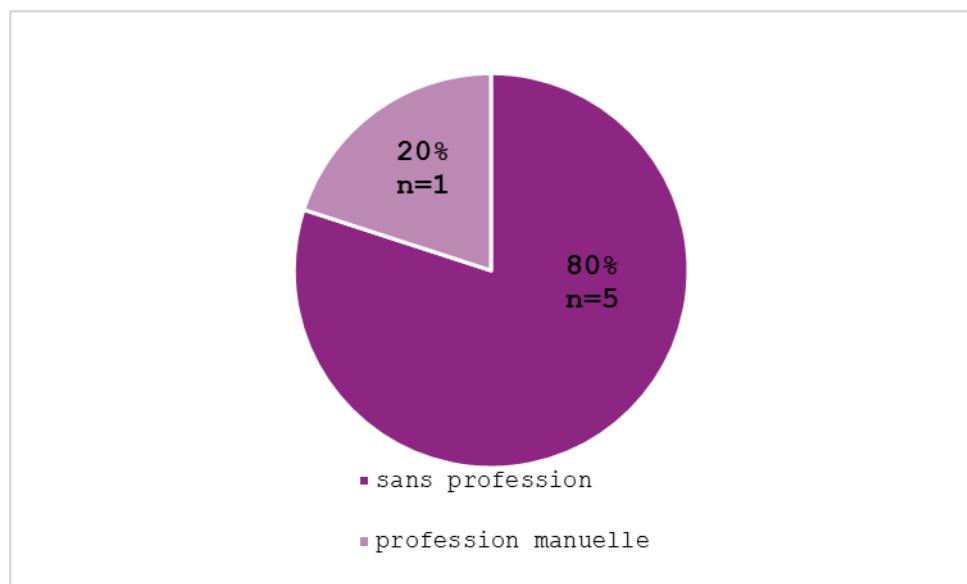


Figure 3: Répartition des patients (n=5) en fonction du statut conjugal

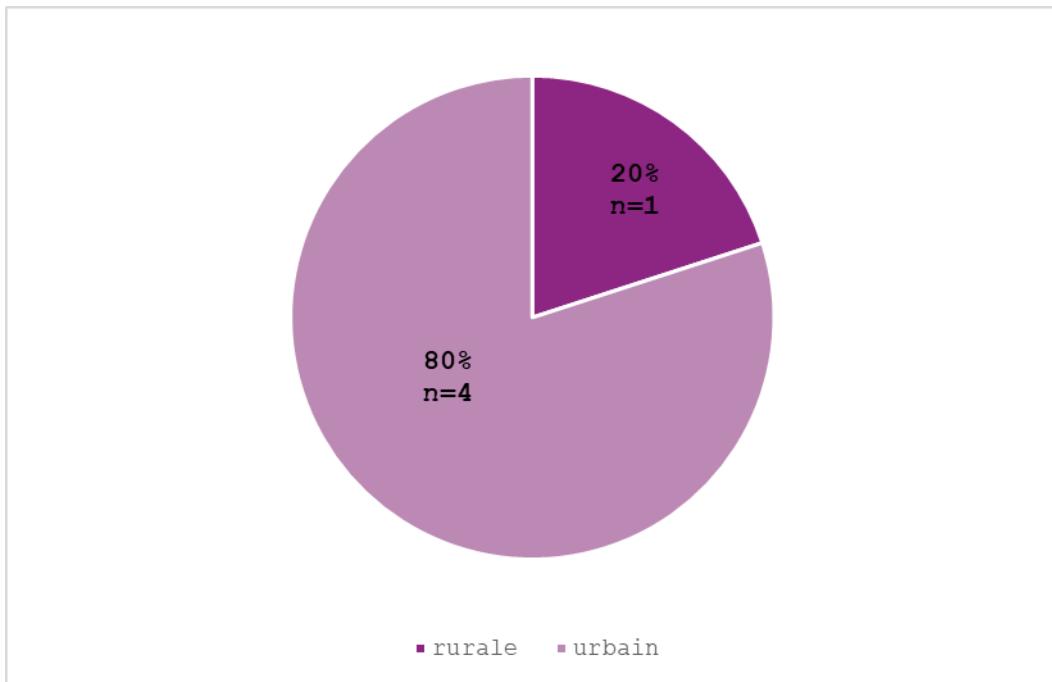
#### 4. Le statut professionnel :

4 patients étaient sans profession (80%) , un seul patient exerçait une profession manuelle



## 5. L'origine :

4 patients (80%) étaient d'origine urbaine et un patient d'origine rurale (20%).



## II. TERRAIN, COMORBIDITES ET MEDICATIONS :

### 1. Terrain psychiatrique et comorbidités

- ❖ Dans notre série, trois patients étaient suivis pour une schizophrénie (60%) justifiant la mise sous neuroleptiques.
- ❖ Quatre de nos patients avaient des habitudes toxiques :
  - Tabagisme : 3 patients .
  - Cannabisme : 2 patients.
  - Alcool :1 seul patient .

- ❖ Deux patients étaient diabétiques et hypertendus sous traitements dont un patient était mal observant .
- ❖ Aucun de nos patients n'avait d'antécédent d'un SMN antérieur

**Tableau II : Principales comorbidités dans notre série**

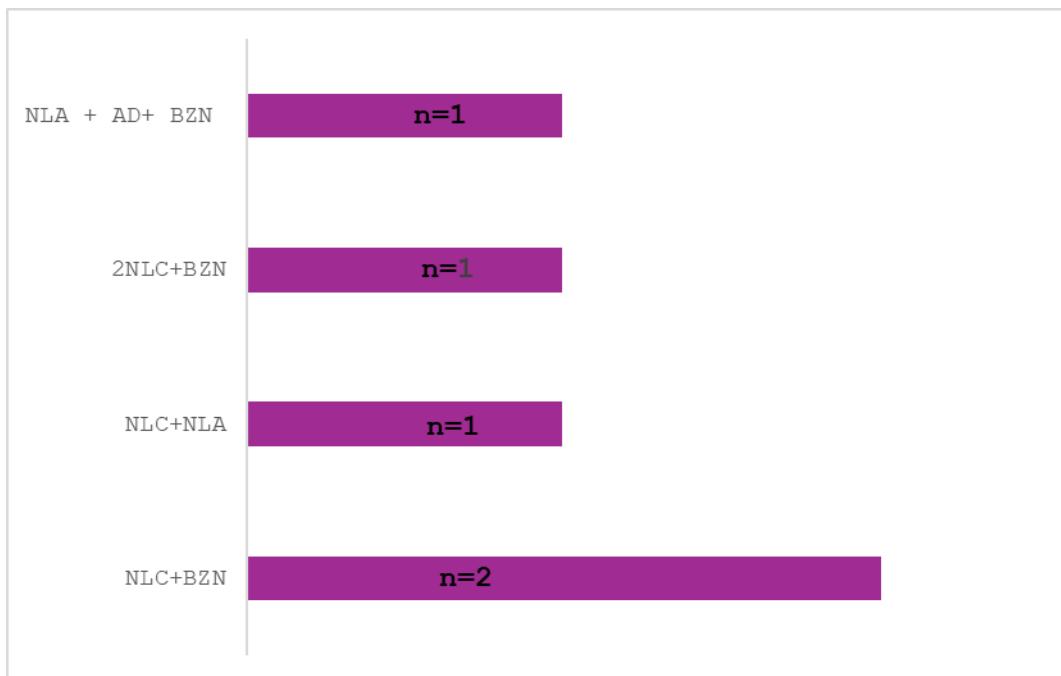
	Terrain	Nombre de patient	%
<b>Pathologie psychiatrique Sous-jacente</b>	Schizophrénie	3	60
	Trouble bipolaire	1	20
	Accès psychotique aigu	1	20
	Tabac	3	60
<b>Habitudes toxiques</b>	Cannabis	2	40
	Alcool	1	20
<b>Autres comorbidités</b>	HTA	2	40
	Diabète	2	40
<b>Antécédents de SMN</b>		0	0

## **2. 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) , souvent prescrits seul ou en association (entre eux, aux neuroleptiques dits atypiques ou à d'autres médicaments psychotropes )
- Les neuroleptiques de deuxième génération dits atypiques étaient utilisés chez 2 de nos patients (40 %).
- La monothérapie était notée chez 2 patients : NL classique seul.
- Le mode d'administration était essentiellement oral (80%) ; Le recours à la voie injectable était nécessaire chez un seul patient .

**Tableau III : Différents neuroleptiques utilisés chez nos patients**

	NEUROLEPTIQUE	Dose administrée	%
CLASSIQUE	Halopéridol (Haldol®)	60 à 120 gouttes	2 (40%)
	Chlorpromazine (Largactil®)	100 à 150 mg/j	2 (40%)
	Lévomépromazine ( Nozinan®)	500 mg/j	1 (20%)
ATYPIQUE	Amisulpride (Solian®)	100 mg/j	1 (20%)
	Quetiapine (Seroquel®)	200 mg/j	1 (20%)



**Figure 6 : Associations médicamenteuses dans notre série**

### 3. Admission du patient :

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

→	Délai moyen de consultation (jours)	2,1 (extrêmes 0-5)
Service référent		
Urgences	3 patients (60%)	
Service de psychiatrie	2 patients (40%)	

## III. DIAGNOSTIC POSITIF :

### 1. Clinique :

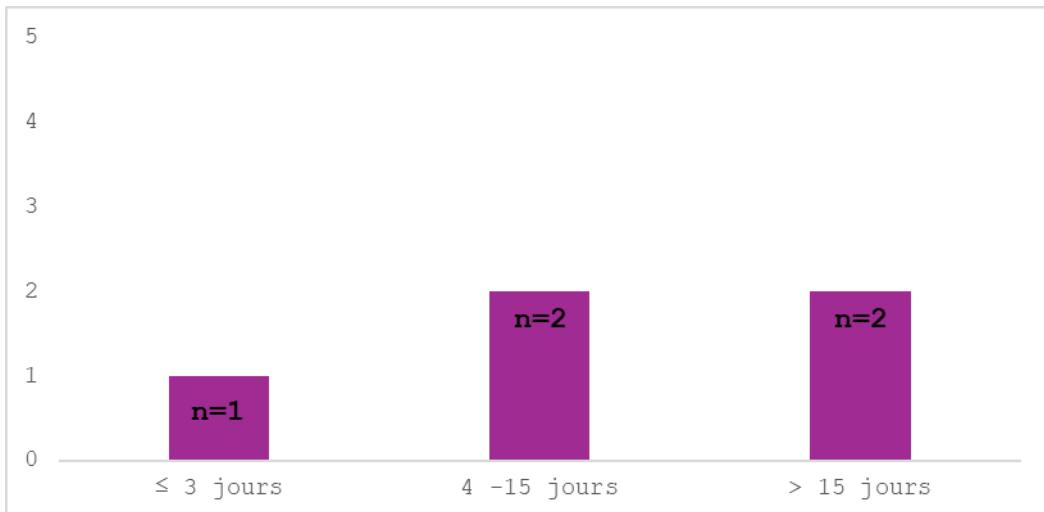
#### 1.1. Facteurs de risque :

Tableau IV : Facteurs de risque de SMN décrits dans la littérature et retrouvés dans notre série

FACTEURS DE RISQUE	NOMBRE DE CAS	%
Exposition à un antagoniste dopaminergique dans les dernières 72h	5	100
Arrêt d'un agoniste dopaminergique dans les dernières 72 heures	0	0
Antécédents de SMN	0	0
Sexe masculin	4	80
Age ≤ 40 ans	3	60
Association d'autres neuroleptiques	2	40
Neuroleptique à forte dose	0	0
Neuroleptique injectable	1	20
Catatonie	1	20
Déshydratation	2	40
Agitation psychomotrice /délirium	2	40
Contention	0	0
Augmentation rapide de neuroleptiques	1	20
Troubles hydroélectrolytiques	0	0

### **1.2. Délai Exposition aux neuroleptiques – Symptomatologie :**

Le délai moyen entre l'introduction des neuroleptiques et le début de la symptomatologie était de 14 ,8 jours avec des extrêmes de 2 à 29 jours



**Figure 7 : Répartition des patients selon le délai d'apparition des symptômes**

### **1.3. Manifestations cliniques :**

- Hyperthermie : tous les patients de notre série présentaient une température  $>38^{\circ}\text{C}$  à leur admission.
- Rigidité : 80 % des patients (N= 4) présentaient une rigidité généralisée en tuyau de plomb.
- Syndrome neuropsychique : 80% des patients (n=4) présentaient une altération de l'état mental allant du délire jusqu'à l'altération de la conscience.

Anxiété	1 patient
Agitation	1 patient
Nervosité	0
Trouble de comportement	1 patient
Mutisme	1 patient
Confusion	2 patients
Désorientation	1 patient
Convulsion	0
Etat de conscience fluctuant	1 patient
GCS (moyenne et extrêmes)	13 ,2(11-15)

- Manifestations neurovégétatives :

#### FREQUENCE CARDIAQUE

Augmentation de la fréquence cardiaque	3 cas (60%)
FC moyenne (batt/min)	97, (76-129)

#### FREQUENCE RESPIRATOIRE

Augmentation de la fréquence respiratoire	1 cas (20%)
FR moyenne (c/min)	18,8 (14-28)

#### PRESSION ARTERIELLE

Fluctuation de la PA	1 cas (20%)
Elévation de la PA	2 cas (40%)
PAS moyenne (mm Hg)	141 (97-190)
Hypersudation	1 cas (20%)
Incontinence urinaire	0 cas
Pâleur	0 cas

#### TROUBLE DIGESTIF

Dysphagie	1 cas (20%)
Hyper salivation	1 cas (40%)
Nausées/Vomissements/Diarrhées	1 cas (20%)

## 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 5064 UI/l avec des extrêmes allants de 780 à 18760UI/l.

- **Hyperleucocytose :**

2 patients (40%) présentaient un taux de leucocytes > 10000 éléments/mm3.

- **Cytolyse hépatique :**

3 patients (60%) présentaient un taux de GOT > 2 fois la normale.

### 3. ELIMINER UNE AUTRE CAUSE = DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

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

**Tableau V : répartition des patients selon les examens à but étiologique (diagnostic différentiel)**

Evaluation par un psychiatre	5 patients (100 %)
Imagerie cérébrale (TDM et/ou IRM)	2 patients (40 %)
Bilan métabolique	5 patients (100 %)
Bilan infectieux :	
Urinaires	2 patients (40 %)
Ponction lombaire	1 patients (20 %)
Hémocultures	2 patients (40 %)

### 4. CRITERES DIAGNOSTIQUES :

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

**Tableau VI : Critères diagnostiques du SMN dans notre population**

Classification	Critères requis	Nombre de patients répondants aux critères
DSM-5	Pas de critères spécifiques	5 patients (100 %)
DSM-IV	2 critères A et Au moins 2 critères B et critères C et D	3 patients (60 %)
Nierenberg et al	Critère essentiel et 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs + 3 critères mineurs	3 patients (60 %)
Sachdev Rating Scale	Score total > 8 et score ≥ 2 dans au moins 3 domaines	4 patients (80 %)

## IV. DIAGNOSTIC DE GRAVITE A L'ADMISSION

### 1. Défaillances d'organes :

**Tableau VII : Répartition des patients selon les signes de gravité.**

Hémodynamique	FC $\geq$ 100 battements/min PAS $\geq$ 150 mmHg PAD $\geq$ 100 mmHg PAS $<$ 90 mmHg PAM $<$ 65 mmHg	2 patients (40%) 2 patients (40%) 1 patients (20%) 0 patients 0 patients
Respiratoire	Détresse respiratoire aigüe (clinique et/ou gazométrique) 1 Radiographie thoracique anormale 2 Recours à la ventilation mécanique à l'admission	2 patients (40%) 1 patients (20%) 0 patients
Neurologique	Coma sans réponse aux stimuli GCS	0 patients 13 ,2(11-15)
Rénale	Insuffisance rénale aigue 3 Urée $>$ à 0,50 g/l	1 patient (20%) 2patients (40%)
Hépatique	TP $<$ 50% Bilirubine totale $>$ 20 mg/l	0 patients 0 patients

- 1 SpO<sub>2</sub>  $<$  90% à l'air ambiant et/ou FR $>$ 22 cycles/min et/ou PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq$  300 ;
- 2 Images radiologiques pathologiques : foyers de pneumopathie ,atélectasie ,opacités alvéolaires évocatrices d'OAP syndrome bronchique
- 3 Diurèse  $<$  0,5 ml/kg/h et/ou créatinine  $>$  12mg/l

## 2. Biologie :

CPK > 10000 UI/l	1 patient (20%)
Leucocytes > 30000 éléments/mm <sup>3</sup>	0 patient
Kaliémie > 5 mmol/l	1 patient (20%)
Taux de lactates > 2 mmol/l	0 patient

## 3. Scores de gravité :

Quick SOFA ≥ 2	1 patient (20%)
Score Sachdev Rating Scale	4 Patients

# V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

## 1. ARRET DU TRAITEMENT EN CAUSE

- ❖ Le traitement psychotrope a été arrêté chez tous les patients (100%) dès la suspicion du diagnostic de SMN.
- ❖ L'arrêt a été initié au service de psychiatrie chez 2 patients et dès l'admission aux urgences chez 3 patients .

## 2. MESURES DE REANIMATION ET TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

### 2.1. Mise en condition et monitorage :

Tous nos patients ont bénéficié de :

- Mise en position demi-assise.
- Monitorage standard de la fréquence et du rythme cardiaques , de la pression artérielle non invasive, de la saturation pulsée en oxygène .
- Monitorage de la température axillaire.

- Deux abords veineux périphériques de bon calibre 18 - 16 G .
- Monitorage biologique : numération formule sanguine + plaquettes, bilan hépatique, fonction rénale, bilan d'hémostase, bilan électrolytique (Kaliémie, calcémie, phosphatémie, magnésémie), glycémie, CRP, CPK , gaz du sang (bicarbonates, pH, paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>).
- Monitorage radiologique thoracique.
- Monitorage de la diurèse par sondage vésical .

La mise en place d'une sonde naso-gastrique a été nécessaire chez un seul patient (20%).

Aucun cas de cathétérisme artériel n'a été rapporté.

Un seul patient (20%) a bénéficié cathétérisme veineux fémoral .

### **2.2. Prise en charge respiratoire :**

- ❖ L'oxygénotherapie 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.
- ❖ Aucun recours à la ventilation mécanique invasive n'a été rapporté.
- ❖ Aucun cas de trachéotomie n'a été rapporté.

### **2.3. Prise en charge hémodynamique :**

- ❖ Tous les patients ont bénéficié d'un remplissage vasculaire par les cristalloïdes (Sérum salé 0,9% et/ou Ringer Lactates).
- ❖ Le traitement antihypertenseur était nécessaire chez 2 patients : nicardipine en perfusion intraveineuse continue à la dose de 2-6 mg/h.
- ❖ Aucun recours à un traitement anti arythmique n'a été noté.

**2.4. Support rénal :**

- ❖ Tous les patients ont bénéficié d'une optimisation de la volémie et d'une éviction des produits néphrotoxiques.
- ❖ un seul patient a bénéficié d'une épuration extra rénale devant une hyperkaliémie à 6.1 mmol/l et une anurie.

**2.5. Traitemennt de la fièvre :**

- ❖ Tous les patients ont bénéficié de mesures physiques de lutte contre l'hyperthermie adaptées au degré de la température.
- ❖ 4 patients (80%) ont bénéficié d'antipyrétiques injectables (Paracétamol).

**2.6. Traitemennt à tropisme neuromusculaire :**

<b>Traitemennt de l'agitation</b>	Diazépam / Midazolam	3 patients
<b>Traitemennt de la rigidité</b>	Myorelaxant	2 patients

**2.7. 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 .

**2.8. 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 .

**2.9. Prévention de la maladie thromboembolique.**

- ❖ la prévention s'est basée sur une héparine de bas poids moléculaire en injection sous cutanée chez tous les patients .

#### **2.10. 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.

### **3. TRAITEMENT SPECIFIQUE**

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

## **VI. EVOLUTION & MORTALITE :**

### **1. Durée de séjour en réanimation**

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 10,4 jours avec des extrêmes allant de 2 à 27 jours.

### **2. Evolution :**

L'évolution globale était favorable chez tous les patients, avec amélioration de la température, de la rigidité, des taux de CPK et de la fonction rénale chez tous patients dans des délais variables :

**Tableau VIII : Paramètres d'évolution favorable chez nos patients**

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 ≤ 38°C	5/5	2,4 [1 ; 4]	1,8 [1 ; 2]
Rigidité	4/4	4,75 [3 ; 8]	3,75 [2 ; 7]
CPK ≤ 4 N	5/5	5,6 [2 ; 10]	4,8 [1 ; 9]
Fonction rénale	2/2	4,5 [2 ; 7]	2,5 [1 ; 4]

### **3. Complications :**

**Tableau IX : Répartition des patients selon les complications.**

Infectieuses	Infection urinaire	1 patient
Rénales	Insuffisance rénale aigue	1 patient
Neurologiques	Crises convulsives partielles	1 patient
Thromboemboliques		0 patient
De décubitus : Escarres aux points d'appui		1 patient

### **4. Mortalité :**

Aucun cas de décès n'a été enregistré dans notre série .

### **5. Sortie de la réanimation :**

La sortie de réanimation des 5 patients s'est faite vers :

Domicile	2 patients (40 %)
Service de psychiatrie	3 patients (60 %)

### **6. Réintroduction du neuroleptique :**

Les modalités de la réintroduction des neuroleptiques n'ont pas été précisées dans notre série de cas.



*DISCUSSION*

## I. DEFINITION DU SMN :

Jusqu'à récemment, le syndrome malin des neuroleptiques n'avait pas de définition précise. Cependant, avec l'évolution des connaissances, le DSM a proposé des critères diagnostiques dans sa quatrième édition de 1994, puis révisés dans sa cinquième édition de 2013 (4) . Ces définitions ont permis une meilleure compréhension et identification du syndrome, améliorant ainsi la prise en charge des patients.

Pour Delay, il s'agit de la plus sérieuse et moins connue des complications des chimiothérapies neuroleptiques : «le syndrome malin de pâleur et d'hyperthermie ». Ses symptômes sont de trois ordres: la pâleur, l'hyperthermie, et un syndrome psychomoteur assez intense (akinésie, hypertonie avec attitudes diverses) (5) . C'est Védrinne qui a donné le nom de « syndrome malin des neuroleptiques» à cette affection en 1967 (6) .

Aujourd'hui, on définit le syndrome malin des neuroleptiques comme un trouble rare(2), potentiellement mortel, compliquant la prise de neuroleptiques et caractérisé par (7,8) :

- ❖ Hyperthermie sévère
- ❖ Rigidité des muscles en tuyau de plomb
- ❖ Déséquilibre neurovégétatif avec sueurs, tachycardie et hypersialorrhée
- ❖ Trouble de la conscience
- ❖ Leucocytose
- ❖ Elévation du taux de Créatinine-phosphokinase

## II. CADRE HISTORIQUE DU SMN :

Les premières appellations du syndrome malin des neuroleptiques remontent aux descriptions d'hyperthermies inexplicées faites par Ayd en 1956 , Preston en 1959 et Delay en 1960. À cette époque, on parlait du « syndrome akinétique et hypertonique » ainsi que du « syndrome de pâleur et d'hyperthermie » pour décrire les réactions graves suite à l'introduction des neuroleptiques. Ces premières observations ont jeté les bases de la compréhension

---

ultérieure du syndrome malin des neuroleptiques et ont contribué à la reconnaissance de ses symptômes caractéristiques, déclenchant ainsi de futures investigations et avancées dans le domaine. (9)

L'équipe de J. Delay a joué un rôle crucial dans la première description du syndrome malin des neuroleptiques en 1960, mettant en lumière les symptômes graves associés à l'utilisation de l'halopéridol. Leur étude a permis de documenter les effets dévastateurs de ce puissant antipsychotique conventionnel, contribuant ainsi à l'évolution de la compréhension de ce syndrome. Les travaux de l'équipe de J. Delay ont jeté les bases de la reconnaissance et de la prise en charge de cette condition clinique, marquant ainsi une étape importante dans l'histoire de la psychiatrie et de la pharmacologie.

Le groupe parisien de l'hôpital Sainte-Anne a introduit la terminologie de "syndrome malin des neuroleptiques" (SMN) en raison de sa similarité clinique avec le syndrome malin des maladies infectieuses, une pathologie fréquente à l'époque. Cette analogie s'est imposée du fait de la convergence sémiologique observée chez les patients sous traitement neuroleptique, caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire et une dysautonomie. Le caractère fulminant et potentiellement létal du SMN a justifié cette appellation "maligne", permettant une distinction nosologique claire avec les autres effets secondaires liés aux neuroleptiques. Cette qualification a joué un rôle crucial dans la reconnaissance et la conceptualisation de cette entité clinique distincte (10) .

Le contexte du syndrome malin des neuroleptiques remonte à plusieurs années où son absence de définition précise a suscité des débats quant à la prise en compte de chacune de ses composantes. Jusqu'à la quatrième édition du DSM en 1994 (11) , aucun critère diagnostique clair n'existe pour le SMN. La cinquième édition du DSM en 2013 a ensuite proposé des critères diagnostiques plus détaillés (12). De plus, le syndrome a longtemps été associé exclusivement à la prise d'antipsychotiques, mais des voix s'élèvent contre cette désignation jugée trompeuse, suggérant même de le renommer pour refléter une association plus large avec d'autres conditions en dehors de la prise d'antipsychotiques.

---

### **III. PHYSIOPATHOLOGIE DU SMN :**

Bien que la NMS soit un véritable sujet de préoccupation pour de nombreux chercheurs, sa cause exacte et complète n'a toujours pas été élucidée.

C'est pourquoi certaines théories de référence associées à la présentation clinique ont été formulées. Elles ne s'excluent pas l'une l'autre et peuvent éventuellement être regroupées.

La physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques peut être expliquée essentiellement par deux mécanismes qui semblent être responsables de la majorité des symptômes de ce syndrome : l'hypothèse de l'altération des mécanismes de neurorégulation centrale, et l'hypothèse d'une réaction anormale périphérique ou musculaire. Ces hypothèses peuvent s'envisager à trois niveaux (13) :

- **Organique**: troubles de la thermorégulation et thermogenèse accrue
- **Cellulaire**: blocage de la transmission dopaminergique centrale
- **Moléculaire**: perturbation du métabolisme calcique et de l'AMP cyclique

#### **1. Rôle du blocage dopaminergique dans le syndrome malin des neuroleptiques :**

La plupart des théories physiopathologiques attribuent la majorité des symptômes cliniques du syndrome malin des neuroleptiques au blocage dopaminergique. C'est une conclusion logique, puisque les antagonistes dopaminergiques sont la cause iatrogène du syndrome malin des neuroleptiques et qu'à l'inverse, les agonistes dopaminergiques peuvent être utilisés avec succès dans le traitement de ce syndrome (8). Ce blocage rapide intéresserait les ganglions basaux nigrostriataux, l'hypothalamus, les voies mésolimbiques et mésocorticales, provoquant ainsi une rigidité, hyperthermie et une altération de l'état mental.

Cette théorie est soutenue par le constat que la principale cause de SMN est l'utilisation des médicaments antipsychotiques qui bloquent spécifiquement des récepteurs de la dopamine,

et en particulier les récepteurs D2, et que le syndrome peut également être induit par le retrait brusque de la dopamine . Ceci a été suggéré il y'a 20 ans par Henderson et Wooten qui ont déclaré un patient atteint de la maladie de Parkinson et la psychose chronique qui a développé SMN quand les agonistes dopaminergiques ont été retirés, mais l'halopéridol a été poursuivi. Cette théorie est également étayée par le rapport d'un cas où SMN développé lorsque L dopa (carbidopa) et l'amantadine sont brusquement arrêtés chez un patient atteint de la maladie de Parkinson qui n'avait jamais pris des neuroleptiques (14,15)

Un soutien supplémentaire provient d'une étude d'imagerie des récepteurs dopaminergiques d'un patient avec SMN démontrant une absence totale de récepteur D2 de liaison à la phase aiguë, et une autre étude montrant une concentration réduite d'acide homovanillique (un métabolite de la dopamine) dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de SMN aigus (16) .

En résumé, ces découvertes suggéreraient que les neuroleptiques induisent un blocage des récepteurs D2, ce blocage entraînerait chez certains patients des troubles de la thermorégulation et une rigidité extrapyramide responsables, en cas de déséquilibre trop important, de la survenue du syndrome malin des neuroleptiques. La présence d'un stress important, d'un facteur de risque (déshydratation, agitation, maladies physiques concomitantes notamment infectieuses, conditions climatiques, pathologies cérébrales organiques et éventuellement une anomalie génétique ou acquise des récepteurs D2 expliqueraient le passage d'une situation plus ou moins contrôlée qui serait fréquente, au syndrome malin des neuroleptiques de faible incidence (17,18) .

## 2. L'hypothèse de l'hyperactivité du système nerveux sympathique.

L'antagoniste des récepteurs D2 n'explique pas entièrement tous les signes et symptômes du SMN. Cela a conduit certains à proposer que l'hyperactivité sympathosurrénalienne, résultant de la suppression de l'inhibition tonique du système nerveux

---

sympathique, peut jouer un rôle important dans les NEM. Cette hypothèse est étayée par l'apparition fréquente de symptômes autonomes dans NMS, ainsi que des changements démontrés des taux de catécholamines plasmatiques et urinaires. (7) Cette hyperactivité vasoconstriction cutané, qui se manifeste par une pâleur, cette vasoconstriction limite les échanges par convection et conduction thermique; ils limitent donc la thermolyse (19,20)

### **3. Le rôle des autres systèmes de neurotransmetteurs dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques.**

Si le rôle du blocage des récepteurs dopaminergiques D2 semble certain dans la survenue du syndrome malin des neuroleptiques, il semble que d'autres systèmes de neurotransmetteurs puissent aussi être mis en cause, notamment :

- Déséquilibre de la balance noradrénaline /dopamine (21,22) : en constatant une très fréquente agitation précédant la survenue du syndrome malin des neuroleptiques (au moins dans 80 % des cas), ainsi qu'une polymédication fréquente.
- Diminution concomitante de la dopamine et de la sérotonine (3) : Dans le liquide céphalo-rachidien, on a mis en évidence une réduction du taux d'acide 5 hydroxyindolacétique en même temps qu'une augmentation de l'acide homovanillique dans les cas de syndrome malin des neuroleptiques.
- Déséquilibre de la balance dopamine / GABA (23) : Certains ont observé au cours du syndrome malin des neuroleptiques, un déséquilibre relatif de la balance dopamine / GABA, ce constat expliquerait la relative efficacité des benzodiazépines dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques.
- Déséquilibre du système glutaminergique : Au cours du syndrome malin des neuroleptiques, il y aurait une augmentation relative de la transmission glutaminergique, et ce, en réponse au blocage dopaminergique.

#### 4. La théorie des mécanismes moléculaires :

Pour expliquer la survenue du syndrome malin des neuroleptiques, on a suggéré aussi l'existence de mécanismes tels que des troubles de fonctionnement du système de messagers secondaires et des modifications de la sensibilité des récepteurs.

Ainsi, un dysfonctionnement moléculaire de la transmission dopaminergique centrale et neuromusculaire fait intervenir l'AMP cyclique et le calcium comme seconds messagers, qui pourraient être altérés dans le syndrome malin des neuroleptiques. En effet, ces derniers peuvent agir sur les canaux calciques, sur la calmoduline (une protéine qui participe à la régulation de l'AMP cyclique) et sur la répartition cellulaire du calcium (23).

En outre, des modifications des récepteurs associées à la psychose peuvent aussi déclencher le syndrome malin des neuroleptiques (5,22). On sait que de telles modifications existent au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 pour lesquels on a mis en évidence plusieurs anomalies: une fréquente mutation génétique, ainsi qu'une raréfaction du nombre qui pourrait être liée à une carence martiale observée dans 19 cas de syndrome malin des neuroleptiques sur 20 (17).

Au niveau périphérique, les neuroleptiques entraîneraient une accumulation du calcium dans le cytosol avec un hypermétabolisme cellulaire. D'un autre côté, les neuroleptiques semblent faciliter la contraction des muscles squelettiques et ce en inhibant l'inhibition dopaminergique sur la contraction du myocyte strié. Ceci aura pour conséquence une altération de la contractilité musculaire. Cette contracture périphérique, en plus de celle liée à une dysfonction des voies nigrostriatales, seront responsables elles-mêmes d'une thermogénèse accrue et une défaillance musculaire qui produisent ensemble une augmentation du taux de CPK allant jusqu'à la rhabdomyolyse (17,19)

---

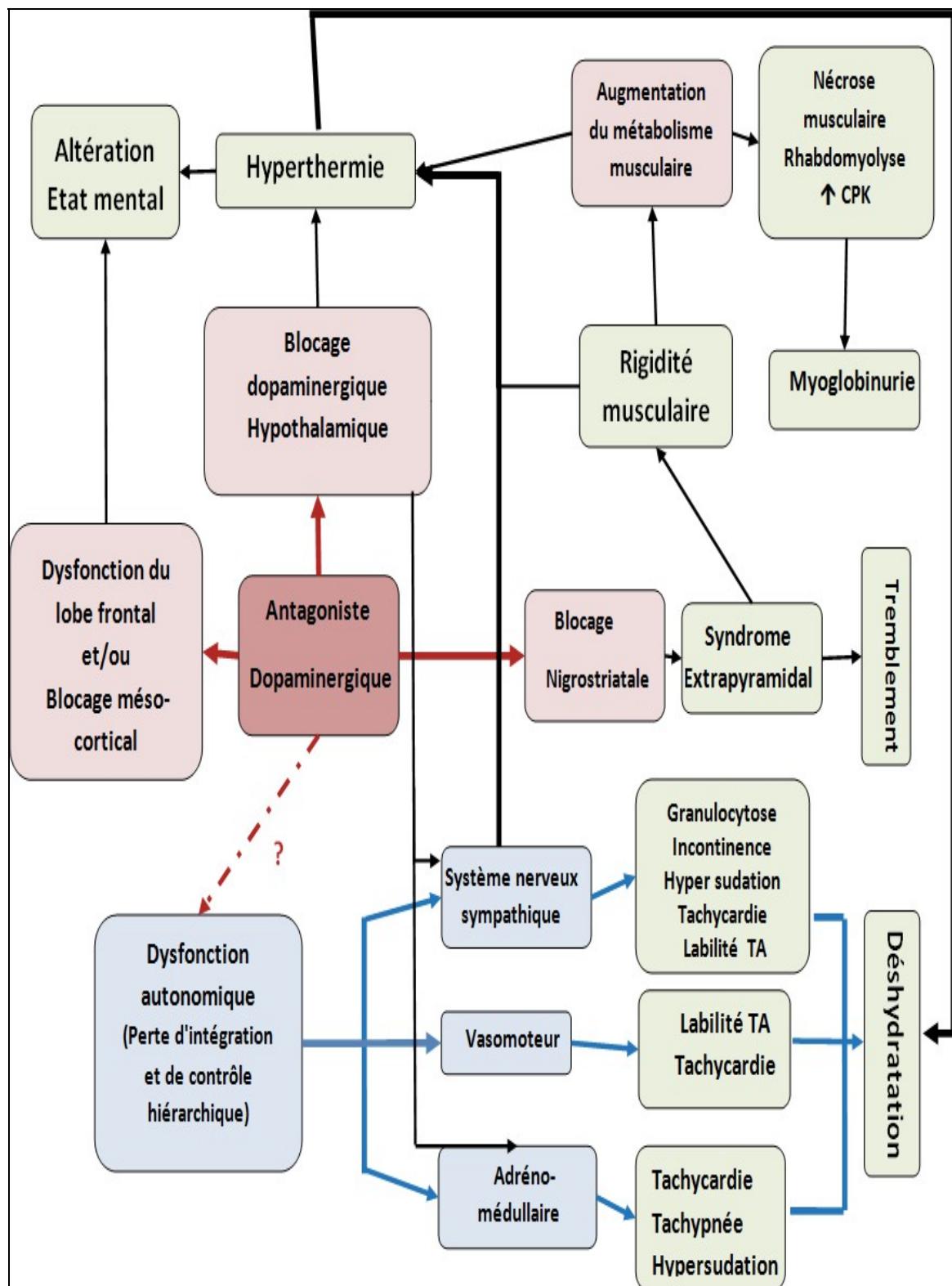


Figure 8 : physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques (20)

## IV. ETIOLOGIES : LES MEDICAMENTS EN CAUSE .

### 1. Les neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication iatrogénique grave, principalement induite par un blocage excessif des récepteurs dopaminergiques, secondaire à l'administration d'antipsychotiques, en particulier les neuroleptiques typiques à forte puissance d'action. Parmi ces derniers, l'halopéridol, la fluphenazine, la chlorpromazine, la trifluoperazine et la prochlorpérazine sont les plus fréquemment incriminés. (24)

Si les neuroleptiques atypiques semblent réduire le risque de SMN comparé aux neuroleptiques classiques (24) , il est crucial de garder à l'esprit que des cas de SMN ont été associés à des neuroleptiques atypiques tels que la rispéridone (25), la clozapine (26) , la quetiapine (27) , l'olanzapine (28) , l'aripiprazole (29) , et la ziprasidone (30).

### 2. Autres agents ayant une activité antidopaminergique :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) n'est pas exclusivement lié aux antipsychotiques, mais peut également survenir en association avec d'autres agents dotés d'une activité antidopaminergique, bien que non classés comme neuroleptiques. Parmi ces agents, on retrouve le métoclopramide, la prométhazine, la tétrabenazine, le dropéridol, le diatrizoate et l'amoxapine.

Bien que fréquemment prescrits à visée antiémétique, antidépressive ou autre (24), les antagonistes dopaminergiques antiémétiques doivent être maniés avec circonspection, notamment en cas de prescription de longue durée. En effet, l'indication doit faire l'objet d'une justification médicale claire et précise dans chaque cas .

### **3. Les agonistes dopaminergiques :**

L'arrêt brutal de médicaments dopaminergiques (agonistes dopaminergiques) chez des patients atteints de maladie de Parkinson ou de maladie de Huntington a également été associé au développement d'un syndrome similaire au SMN . De même, un changement rapide d'un type d'agoniste dopaminergique à un autre chez ces mêmes patients peut également déclencher un SMN (31) .

Cette étiologie du syndrome malin des neuroleptiques a été décrite surtout depuis 1980 . Les médicaments impliqués sont notamment la lévodopa, tolcapone et l'amantadine et ce, même pour des doses faibles chez des patients atteints de maladie de Parkinson débutante (32).

### **4. Autres agents mis en cause :**

Si les neuroleptiques sont les principaux responsables du SMN, d'autres substances peuvent également le déclencher. Le lithium, la désipramine, la trimipramine, le dosulpin et la phénelzine font partie de ces substances. Dans certains cas, la prise simultanée de neuroleptiques rend difficile la détermination de la cause du SMN. Cependant, des cas ont été rapportés où ces substances ont provoqué le SMN en dehors de toute association avec des neuroleptiques (33) .

## V. EPIDEMIOLOGIE :

La fréquence de ce syndrome est extrêmement difficile à évaluer et reste incertaine. En effet, de nombreux cas de SMN ne sont pas déclarés, passent inaperçus ou sont confondus avec d'autres affections.

Des données regroupées de 1966 à 1997 suggèrent que l'incidence du SMN varie de 0,2% à 3,2 % chez les patients recevant un traitement par des médicaments antipsychotiques (34) . Cependant, les médecins étant de plus en plus conscients du syndrome et de nouveaux agents neuroleptiques étant devenus disponibles, l'incidence a diminué plus récemment pour atteindre environ 0,01 % à 0,02 % (35) .

Parmi 860 malades qui ont été hospitalisé au service de réanimation polyvalente de l'HMA de Marrakech durant deux ans , seulement cinq cas de SMN ont été recensé , ce qui constituait 0,58 % de l'ensemble des hospitalisations. Ceci était compatible avec l'étude de Gelenberg et al et celle de Touzani et al. , par contre Une étude plus récente faite par le centre allemand de pharmacovigilance en psychiatrie ( AMSP) rapporte une prévalence basse comprise entre 0,0017 et 0,04% 148.

Tableau X : Résultats de prévalence de SMN selon les différentes études

Etude	Notre étude	TOUZANI et al (36)	Gelenberg et al (37)	Étude AMSP (38)
Lieu	Marrakech Maroc	Fès Maroc	USA	Allemagne
Prévalence	0,58 %	0,3%	0,7 à 0,9 %	0,0017 à 0,04 %

## VI. Caractéristiques socio-démographique

### 1. L' Age :

Concernant l'âge , Gurrera a conclu dans une méta-analyse récente faite en 2017 que le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) survenait plus fréquemment chez les jeunes adultes, avec un pic de fréquence entre 20 et 25 ans. (39) l'âge moyen dans note série était de 36,6 ans, ce qui est compatible avec les données de la littérature.

Tableau XI : l'Age moyen du SMN selon les différentes études

Etude	Notre étude	Touzani et Al (36)	Yamawaki et Al (40)	Addonizio et al (7)
Lieu	Maroc	Maroc	Japon	USA
Age moyen	36,6	36 ans	40 ans	40 ans

### 2. Le Sexe :

Il n'y a pas de véritable consensus dans la littérature concernant le sexe comme facteur de risque potentiel du SMN . En revanche, une méta-analyse de Gurrera et al (39) incluant 28articles a rapporté une prédominance masculine avec un sex-ratio estimé à 3/2 dans 75% des rapports

Cela peut s'expliquer par une masse musculaire plus dense chez les hommes, entraînant des manifestations cliniques plus prononcées, telles que la rigidité musculaire et la fièvre résultant de l'hypermétabolisme, comparativement aux femmes (41). De plus, la prévalence de la schizophrénie est plus élevée chez les hommes, ce qui conduit à une exposition accrue aux antipsychotiques et à un besoin de doses plus élevées (42,43) . Enfin, il existe un dimorphisme sexuel des voies dopaminergiques qui contribue également à ces variations (44).

Dans notre étude on note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 4/1 (H/F), un résultat proche à ceux de la littérature .

**Tableau XIII : Sexe ratio du SMN selon les différentes études**

Etude	Notre étude	Touzani et al (36)	kasantikul et Al (45)	Currera et al (39)
Lieu	Marrakech Maroc	Fès Maroc	Thaïlande	USA
Sexe ratio	4	4	5	1,5

### **3. L'Origine :**

Concernant l'origine Aucune donnée ne suggère une variation géographique ou raciale de ce syndrome (46).

La majorité de nos patients (80 %) provenaient de milieux urbains, où l'accès aux soins psychiatriques, et par conséquent aux neuroleptiques, est plus aisé .

## **VII. Diagnostic positif**

### **1. Les FDR du SMN :**

L'évaluation de l'impact clinique des divers facteurs de risque associés au SMN s'avère complexe en raison de la nature hétérogène et parfois contradictoire des données publiées dans la littérature. Dans de nombreux cas, il est difficile de déterminer si un facteur de risque présumé est effectivement lié au SMN ou s'il s'agit simplement d'une association fortuite liée à d'autres caractéristiques de la population étudiée. Néanmoins, plusieurs études ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque potentiels pour le SMN, que l'on peut catégoriser comme suit : (tableau XIV)

**Tableau XIV : Facteurs de risque du SMN selon plusieurs études**

FACTEUR DE RISQUE	
<b>Traitement pharmacologique</b>	Traitement antipsychotique Changement des doses Doses élevées de NL Voie parentérale (IV ou IM) Poly médication
<b>Environnemental</b>	Contention physique Déshydratation Température ambiante élevée
<b>Démographique</b>	Age Sexe Multi morbidités
<b>Génétique</b>	ATCD de SMN ATCD familial de syndrome catatonique

• **FDR liée 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.

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 les parkinsoniens (47,48) . De ce fait, tout médicament interférant avec la transmission dopaminergique peut entraîner un SMN.

Chez tous nos patients, la survenue du SMN était 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. (49)

Les associations de plusieurs classes thérapeutiques ont été rapportées comme facteurs de risque de SMN .On site : le lithium, les antidépresseurs, les antiparkinsoniens, les

benzodiazépines (3) . Dans notre série , les neuroleptiques de première génération dits classiques étaient les plus utilisés (80 % des patients) , souvent prescrits seul ou en association (entre eux, aux neuroleptiques dits atypiques ou à d'autres médicaments psychotropes )

Des études plus récentes ont démontré que le risque est majoritairement plus élevé quand de fortes doses de neuroleptiques sont administrées, et surtout si la voie parentéral est utilisée (50) . Dans notre série, toutes les posologies étaient standard et la voie parentérale n'a été utilisée que dans 20% des cas.

Il faut noter que la prise discontinue, la réintroduction ou le changement de neuroleptiques sont aussi considéré comme étant des facteurs de risque (51).

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 14 ,8 jours avec des extrêmes allant de 2 à 29 jours .

**Tableau XV : les caractères de la prise médicamenteuse selon différentes études**

	Notre étude	Étude de Touzani et al(36)	Étude de Langan et al(52)	Étude de Kasantikul et al (45)	Étude de Addonizio (7)
LIEU	Maroc, Marrakech	Maroc, Fès	UK	Thaïlande	USA
Type de neuroleptiques	Halopéridol	Halopéridol	Halopéridol	Halopéridol	Halopéridol
	40 %	40%	38,4 %	50 %	57%
	Chlorpromazine	Chlorpromazine	Chlorpromazine	Chlorpromazine	Chlorpromazine
	40 %	35%	15,3 %	33,3 %	24 %
	Levopromazine	Rispéridone	Rispéridone	Clozapine	Décanoate de
	20 %	25%	23,0 %	33,3 %	Fluphenazine
	Amisulpride	Olanzapine	Quétiapine	Quétiapine	16 %
	20 %	15 %	23,0%	16,5 %	Levopromazine
	Quétiapine	Amisulpride	Olanzapine		9 %
Modes de prescription	20 %	10 %	15,3 %		
	Monothérapie	Monothérapie	Monothérapie	Monothérapie	Monothérapie
	40 %	30 %	46,2	66,7 %	71 %
	L'Association	L'Association	L'Association	L'Association	L'Association
	60 %	70 %	53,8 %	33,3 %	29 %
Voies d'administration	Per os	Per os	Per os	Per os	Per os
	80 %	80 %	-	83, 3 %	17 %
	Parentérale	Parentérale	Parentérale	Parentérale	Parentérale
	20 %	20 %	38,5 %	16,5 %	29 %

• **FDR environnementaux**

La présence du SMN dans le monde entier suggère que les facteurs environnementaux ne jouent pas un rôle majeur dans l'apparition du syndrome. Bien que Sigh avait affirmé que les cas de SMN étaient plus fréquents dans les pays au climat chaud (53) . Tandis que Shalev et al ont

démontré que la survenue du SMN n'était pas associé aux mois chauds de l'été et qu'il se produisait tout au long des saisons (54).

60 % de nos patients ont présenté le SMN pendant l'été et 40 % étaient déshydratés à leur admission.

- **Prédisposition génétique :**

De forts arguments ont prouvé que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le risque d'émergence du SMN. Il existe deux cas publiés pour lesquels une prédisposition génétique à présenter un SMN était possible . Pour le premier, Deschl a rapporté que le SMN est apparu chez deux frères jumeaux qui souffrent de schizophrénie (55). Quant à Otanie , il a rapporté des cas de SMN chez une mère et ses deux filles (46)

A cause de ces données, les antipsychotiques devraient être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents familiaux de SMN .

- **ATCD de SMN :**

Les variables pharmacologiques et thérapeutiques ont été examinées en tant que FDR du SMN par Caroff et Mann en 1993. Environ 17% des patients atteints de SMN ont signalé un épisode similaire au cours d'un traitement antérieur par des antipsychotiques. Caroff et Mann ont également constaté qu'environ 30 % des patients atteints de SMN risquaient de connaître d'autres épisodes avec d'autres traitements antipsychotiques (56). De même, Rosebush et al ont constaté que 5 des 15 patients qui s'étaient rétablis d'un SMN ont développé au moins un épisode ultérieur lorsqu'ils ont été remis sous neuroleptique (57). Ces résultats impliquent fortement que les antécédents d'un épisode antérieur sont un facteur de risque significatif pour un épisode récurrent.

Par contre , aucun cas d'ATCD de SMN n'a été rapporté chez nos patients

## 2. Les Manifestations cliniques :

Le diagnostic du SMN est basé sur l'apparition de certains signes cliniques et anomalies biologiques.

Sur le plan clinique, la phase d'installation ou prodromique progresse rapidement, marquée par l'émergence des effets extrapyramidaux des neuroleptiques. Certains symptômes neurovégétatifs doivent également être pris en compte pour le diagnostic. La phase d'état, survenant en moyenne après 2 jours, se caractérise par une combinaison de symptômes généraux, neuromusculaires et altérations de la conscience. (58,59)

Bien que les signes cliniques varient manifestement selon les cas, la majorité se caractérise par une rigidité musculaire, une hyperthermie, une altération de la conscience et une instabilité neurovégétative ; Cependant, il est de plus en plus clair que la présentation peut être hétérogène et cela se reflète dans les critères diagnostic actuels du DSM V qu'on développera par la suite (52,60) .

- La rigidité :

La rigidité observée dans le syndrome malin des neuroleptiques est souvent qualifiée de « rigidité en tuyau de plomb » en raison de la gravité de cette réaction, qui résulte principalement du blocage dopaminergique au niveau des ganglions de la base (19) .

Pour Delay et Deniker, la rigidité appartient par définition au syndrome malin des neuroleptiques. On la retrouve dans 91 à 96 % des cas (7,61).

La plupart des auteurs fait mention de troubles musculaires ; certains évoquent une rigidité extrapyramidale généralisée en tuyau de plomb dès l'installation du syndrome , d'autres rapportent un tremblement généralisé qui, en quelques jours, laisse place à une hypertonie axiale , dans certains cas, seul un trismus a pu être mis en évidence. Enfin, il existe des cas pour lesquels on ne signale pas de rigidité .

Bien que ce signe soit considéré comme un critère majeur, il était absent chez 20% de nos patients, ce qui concorde avec d'autres cas de SMN sans rigidité musculaire rapportés dans la littérature (62).

- **L'hyperthermie :**

la fièvre dépasse habituellement 38°C et peut parfois excéder 41°C (19,63).

La majorité des auteurs excluent le diagnostic de syndrome malin en absence d'hyperthermie. Néanmoins, dans certains cas, cette hyperthermie peut ne pas être présente. (7). Cela peut être expliqué par un diagnostic précoce du SMN et/ou une apparition retardée de l'hyperthermie par rapport aux premiers symptômes notamment la rigidité. Le défi pour le clinicien est donc de suspecter un syndrome malin des neuroleptiques dans les formes apyrétiques ou sans rigidité, ce qui illustre la complexité du diagnostic de ce syndrome.

Dans notre série, l'hyperthermie a été observée chez la totalité des patients, arrivant à 39 °C dans 20% des cas et associée à une hypersudation dans 20 % des cas .

- **L'altération de l'état mental :**

Dans 97% des cas, on retrouve une altération de l'état mental , qui se présente comme des troubles de la conscience variants de la stupeur au coma (3) .

Le patient typique atteint du SMN est conscient mais présente des signes de catatonie ou de mutisme akinétique, tels que l'apathie et la confusion.

Certains patients peuvent également connaître des épisodes d'agitation qui nécessitent une sédation par benzodiazépines ou une contention physique.

Cette altération de l'état mental, très variable et généralement fluctuante, était présente chez 80% de nos patients.

- **Les troubles neurovégétatifs :**

Les troubles neurovégétatifs du syndrome malin des neuroleptiques sont présentés par la tachycardie et les altérations de la tension artérielle , pouvant conduire à un collapsus responsable d'une vasoconstriction qui limite la thermolyse pourtant très nécessaire.

La tachypnée ou polypnée peuvent aboutir à la détresse respiratoire accompagnant aussi ces signes (63).

Sans oublier les sueurs profuses et l'hypersialorrhée: elles entraînent une déshydratation qui limite aussi les capacités de thermolyse (58) .

Il est important de garder à l'esprit que le SMN peut se présenter sous des formes frustres ou atypiques où les symptômes principaux tels que la fièvre et la rigidité peuvent être absents. Ces présentations moins typiques peuvent entraîner des retards dans le diagnostic, compromettant ainsi le pronostic vital.

### **3. Les Manifestations biologiques :**

Les examens biologiques sont indispensables pour exclure d'autres troubles ou complications. Plusieurs anomalies biologiques sont associées au SMN, mais aucune n'est spécifique pour le diagnostic (64).

- **Les enzymes :**

La rigidité extrême rencontrée dans le syndrome malin des neuroleptiques conduit à une nécrose musculaire souvent responsable de l'élévation de créatine-phospho-kinase (CPK), de lacticodéhydrogénase (LDH), d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) (63) .

Bien que non spécifique, pour la majorité des auteurs, le taux de CPK serait un des éléments les plus fiables pour apprécier la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques, d'autant plus que son élévation est très précoce (surtout s'il dépasse 1000 UI/L) (65,66), et semble en corrélation directe avec la gravité de la maladie, de ce fait, des niveaux plus élevés sont compatibles avec un mauvais pronostic (67) .

Tous nos patients présentaient un taux de CPK > 4 fois la normale.

Le taux moyen de CPK dans notre série était de 5064 UI/l avec des extrêmes allants de 780 à 18760UI/l. Trois patients (60%) avaient un taux supérieur à 1000 UI/l.

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 ; Dans notre série ,

trois patients (60%) présentaient un taux de GOT > 2 fois la normale , tandis que les dosages de LDH et de PAL n'étaient pas couramment pratiqués.

• Les lignées sanguines :

Une autre anomalie biologique fréquemment retrouvée est la leucocytose. Elle est trouvée dans 98% des cas avec et sans inversion de la formule et elle est comprise entre 10000 et 20000 cellules/mm<sup>3</sup>, mais il existe des cas où elle a atteint 40000/mm<sup>3</sup> (7) .

D'autres perturbations hématologiques ont été décrites comme la thrombocytose, la coagulation intravasculaire disséminée , causant des thrombophlébites et des embolies pulmonaires (68).

40% de nos patients présentaient un taux de leucocytes >10000 éléments/mm<sup>3</sup>, à prédominance PNN, en dehors de tout contexte infectieux .

• Autres bilans :

Des cas de SMN étaient associés à des hyperglycémies et à une hyper ou hyponatrémie (68). On retrouve aussi une baisse de la concentration du fer sérique dans une grande partie des cas de SMN soit 95% des cas (61) .

En général plusieurs autres bilans peuvent être demandés pour éliminer une autre condition neurologique ou générale ou un trouble métabolique sous-jacents (69) :

- L'electroencéphalogramme.
- Ponction lombaire
- Le Scanner cérébral

Ces examens paracliniques jouent un rôle plus important dans l'élimination des diagnostics différentiels plutôt que de confirmer le SMN.

Dans notre étude, deux patients ont bénéficié d'un scanner cérébral, tandis que la PL a été faite chez un seul patient

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

**Tableau XVI : Hétérogénéité de la présentation clinique et biologique du SMN dans différentes études**

Etudes		Notre étude	Touzani et al. (36)	Sahin et al. (70)	Tural et al. (71)	Levenson et al. (72)	Gupta et al. (64)	Lang et al. (73)
Pays		Maroc Marrakech	Maroc Fes	Turquie	Turquie	USA	Inde	Allemagne
Taille cohorte (cas)		5	20	18	36	53	15	390
Signes Cliniques	Hyperthermie	100 %	65%	100%	100%	98%	100%	87.7%
	Rigidité musculaire	80%	90 %	94.4%	100%	89%	100%	85.9%
	Altération de la Conscience	80%	65%	83.3%	100%	84%	100%	35.6%
	Hypersudation	20%	10%	83.3%	86.1%	67%	26.6%	43.6%
	Mutisme	20%	20%	83.3%	61.1%			32.1%
	Tachycardie	60%	40%	72.2%	80.6%	91%		62.1%
	Tremblement	40%	15%	61.1%	41.7%	45%	93.3%	26.9%
	Dysphagie	20%	15%	55.6%	52.8%			14.8%
	Hypertension artérielle	40%	50%	50.0%			13.3%	
	Hypotension artérielle	20%	5%	16.7%				
	Labilité tensionnelle	20%	20%		55.6%	74%	86.7%	41.5%
	Incontinence urinaire	0%	0%	27.8%	44.4%	21%		14.6%
Signes Biologiques	Pâleur	0%	0%					
	Hyper salivation	20%	20%		25.0%			
	Leucocytose	40 %	55%		75%	79%		38.2%
	Taux CPK élevé	100%	100%	100%	83.3%	97%	100%	70.5%

#### 4. Les critères diagnostic :

Les caractéristiques cliniques et biologiques fréquemment rapportées dans des études de cas du SMN ont permis d'élaborer des critères de diagnostic standards.

Bien qu'il existe des différences, la plupart des critères comprennent des éléments majeurs comparables.

##### 4.1. Critères DSM-V (2013) (12) :

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 ;
- Élévation 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 ;
- Élévation 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.

#### 4.2. Critères DSM-IV (11) :

Critères A : Musculature et hyperthermie associées à l'utilisation de médicaments antipsychotiques ;

Critères B : Diaphorèse, tension artérielle élevée ou labile, tachycardie, incontinence, dysphagie, mutisme, tremblements, niveau de conscience labile allant de la confusion au coma, leucocytose et taux élevé de CPK ;

Critères C : Symptômes des critères A et B non dus à une autre substance ou à une affection neurologique ou médicale ;

Critères D : Symptômes des critères A et B non mieux expliqués par un trouble mental ;

#### 4.3. Critères de Nierenberg et Al :

Critères essentiels : Exposition récente à un antagoniste de la dopamine ou sevrage d'un agoniste de la dopamine ;

Critères majeurs : Fièvre  $>38^{\circ}\text{C}$  sans autre cause, rigidité musculaire en tuyau de plomb, taux sérique élevé de CPK ( $>3$  fois la valeur normale sans autre cause), instabilité autonome (deux symptômes ou plus de transpiration, tachycardie et pression artérielle élevée ou diminuée), et altération de la conscience ;

Critères mineurs :

- Autres dysfonctionnements autonomes (incontinence urinaire, arythmie, ou l'un des symptômes suivants : transpiration, tachycardie, élévation ou baisse de la tension artérielle), Autres signes extrapyramidaux (tremblement, roue dentée, réaction dystonique aiguë ou mouvements choréiformes), problèmes respiratoires (dyspnée sévère, tachypnée, insuffisance respiratoire ou hypoxémie), et leucocytose ;

#### 4.4. Critères de Sachdev (74) :

**I** : Température buccale ;

**II** : Symptômes extrapyramidaux (rigidité, dysphagie et tremblement au repos) ;

**III** : Instabilité autonome (augmentation de la tension artérielle systolique, augmentation de la tension artérielle diastolique, tachycardie, diaphorèse, incontinence et tachypnée) ;

**IV** : Altération de la conscience ;

**V** : Catatonie/trouble des mouvements ;

**VI** : Biologie (taux élevé de CPK et leucocytose).

Seuls les critères du DSM-5 ont permis d'établir un diagnostic de SMN chez tous nos patients. En revanche, les autres critères diagnostic évalués ont présenté des performances significativement inférieures, avec des taux de détection de SMN atteignant 60% pour la classification DSM-IV, 60% pour l'échelle de Nierenberg et 80% pour l'échelle de Sachdev.

Ces résultats mettent en lumière les limitations inhérentes aux critères diagnostiques actuels du SMN. La rigidité des critères et leur incapacité à appréhender les formes atypiques de la maladie conduisent à une sous-estimation de la prévalence réelle du SMN. Cette situation est corroborée par les travaux de plusieurs auteurs dans la littérature (75,76) qui décrivent l'émergence croissante de formes incomplètes et discrètes de ce syndrome.

## **VIII. Diagnostic différentiel :**

Le syndrome malin des neuroleptiques est un diagnostic d'exclusion (3,19) . Partiellement ou totalement, plusieurs autres maladies peuvent ressembler au SMN, aussi doivent-elles être évoquées en premier lieu . Le problème se pose surtout devant la rencontre de la triade clinique: hyperthermie, syndrome extrapyramidal et l'élévation CPK .

### **1. Les infections :**

On peut penser que le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est souvent ignoré; l'hyperthermie est attribuée à une maladie infectieuse qui fait errer le diagnostic vers des tableaux voisins du syndrome malin des neuroleptiques comme le téтанos ou une méningo-encéphalite (77) . L'autre excès est aussi possible et il est évident qu'il faut rechercher une cause infectieuse à toute hyperthermie, sans toutefois que cette recherche étiologique ne ralentisse la prise en charge thérapeutique.

Les infections systémiques et celles du système nerveux central sont les plus importantes à exclure chez tout patient fébrile. En général, dans l'attente de résultats des prélèvements, un traitement antibiotique empirique est tenté (65).

## **2. Catatonie maligne :**

La catatonie est un syndrome caractérisé par des manifestations psychomotrices, neurologiques et comportementales. Elle survient dans le cadre d'une affection psychiatrique primaire telle que la schizophrénie et les troubles bipolaire ou secondaire à une maladie générale telle que l'encéphalite auto-immune. La catatonie maligne est une catatonie sur laquelle s'ajoute des anomalies autonomes cliniquement significatives telle que le changement de température, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire (78). Elle pose un dilemme lorsqu'il s'agit de la différencier du SMN. Elle partage l'hyperthermie et la rigidité musculaire avec le SMN, mais se distingue de lui par l'existence de symptômes comportementaux prodromiques tels que la psychose, l'agitation et l'excitation catatonique (79).

## **3. Syndrome sérotoninergique.**

Le syndrome sérotoninergique est le diagnostic le plus proche du SMN. C'est un état d'hypersérotoninergie secondaire à la prise d'un agents médicamenteux ou non, qui augmente de façon directe ou indirecte la neurotransmission sérotoninergique. Il se manifeste par les frissons, l'hyperréflexie, la myoclonie et l'ataxie, d'autres traits mineurs peuvent survenir tels que la diarrhée, les nausées et les vomissements et qui sont rarement observés dans le SMN. La rigidité et la fièvre sont plus atténués que pour le SMN (80).

---

#### **4. Hyperthermie induit par la clozapine ..**

Clozapine est un neuroleptique atypique, il est souvent indiqué pour les formes résistantes de schizophrénie. Il a plusieurs effets secondaires parmi eux l'hyperthermie (81) . L'hyperthermie induite par la clozapine est un effet secondaire connu, qui apparaît 4 semaines après le début du traitement avec une prévalence variant de 0,5 à 55%, Si elle n'est pas traitée, elle peut durer de 8 à 16 jours et elle peut être considérée comme une variante du syndrome malin des neuroleptiques (82).

#### **5. Coup de chaleur et hyperthermie maligne d'effort .**

Dans le coup de chaleur, à l'inverse du syndrome malin des neuroleptiques, l'hyperthermie et les troubles de la conscience apparaissent avant la rigidité. (58) De plus, bien que similaire au syndrome malin des neuroleptiques quant à certains facteurs environnementaux et à sa présentation, le tableau ne comporte pas de rigidité, ni de sueurs profuses. On observe même plutôt un certain degré d'hypotonie pouvant accompagner la déshydratation terminale. (19,65)

#### **6. Autres diagnostics différentiels :**

Les autres diagnostics différentiels ont été regroupés dans le tableau suivant (83):

Tableau XVII : Principaux diagnostics différentiels du Syndrome malin des neuroleptiques

Psychiatriques, neurologiques :
Délire agité
Effet secondaire extrapyramidal bénin
État de mal épileptiques non convulsif
Lésions structurelles
Toxiques, pharmacologiques :
Délire anticholinergique
Empoisonnement au salicylate
Abus de substances (amphétamines, hallucinogènes)
Sevrage des agonistes dopaminergiques, du baclofène, des hypnotiques
Infectieux
Méningites ou encéphalites
Syndrome d'encéphalomyélite post-infectieuse
Abcès cérébral
État septique
Endocriniens
Thyrotoxicose
Phéochromocytomes

## IX. DIAGNOSTIC DE GRAVITE :

### 1. L'échelle de Sachdev :

Sachdev a proposé une échelle de notation pour le syndrome malin neuroleptique (SNM) avec une fiabilité et une validité démontrée .Cette échelle inclut les principaux signes cliniques du SNM, les classant selon leur gravité (Tableau). Elle n'est pas destinée à être utilisée systématiquement chez tous les patients sous neuroleptiques, mais uniquement lorsque le diagnostic de SNM est suspecté ou établi, afin de renforcer le diagnostic, évaluer la gravité et suivre l'évolution du traitement.

Selon Sachdev, un Score total  $> 8$  et incluant un score  $\geq 2$  dans au moins 3 des 6 catégories conduit au diagnostic de SMN. (74) 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 10 , 6 avec des extrêmes allant de 7 à 14 (Tableau XIX ).

80% des patients avaient un score de Sachdev supérieur à 8 ce qui témoigne de la gravité de leurs états. Nous n'avons pas effectué de suivi de ce score chez nos patients durant leurs hospitalisations.

**TABLEAU XIX : ECHELLE DE SACHDEV POUR L'EVALUATION DU SMN. ADAPTEE DE SACHDEV ET AL (74)**

Catégories / Items	Cotation							Sous-total	Score
I/ Température orale	0	1	2	3	4	5	6		
<b>II/ Syndrome extrapyramidal</b>									
Rigidité	0	1	2	3					
Dysphagie	0	1							
tremblement de repos	0	1	2						
<b>III/ Dysautonomie</b>									
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		
<b>V/ Catatonie / désordre des mouvements</b>									
Posture	0	1							
Rareté des paroles	0	1							
Mutisme	0	1	2						
Mouvements choréiformes	0	1							
Dystonie	0	1							
<b>VI/ Bilan biologique</b>									
Taux de CPK	0	1	2	3	4				
Taux de leucocytes	0	1	2						
<b>Total</b>									<b>/ 36</b>

## 2. Les scores de gravité de réanimation

Le syndrome malin des neuroleptiques est une condition clinique évolutive dont la gravité est liée aux complications. L'échelle de Sachdev ne prend pas en compte ces complications. C'est dans ce contexte que les scores de défaillance d'organes, tels que le quick-SOFA et le score de SOFA, couramment utilisés en réanimation, deviennent pertinents.

Le quick-SOFA est un score clinique facilement reproductible aux urgences, avec une valeur pronostique significative (84) . Il comprend trois éléments :

---

Hypotension artérielle (PAS  $\leq$  100 mmHg) 1 point

Fréquence respiratoire élevée ( $\geq$  22/min) 1 point

Altération de conscience (GCS  $\leq$  14) 1 point

---

Appliqué à nos patients, un seul cas (20%) présentait un quick-SOFA  $\geq$  2.

Le score de SOFA 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 nos patients. (85)

**TABLEAU XX : SCORE DE SOFA : SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT**

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

## **X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

La prise en charge du SMN nécessite une approche multidisciplinaire impliquant différents professionnels de santé (86,87) .

Dès qu'une suspicion de SMN est soulevée, il est crucial d'entamer la prise en charge du patient. Certains experts recommandent de débuter les interventions même si le diagnostic n'est pas encore certain (65).

L'état actuel des recommandations concernant le SMN s'appuient sur un niveau de preuve limité, compte tenu de la rareté de cette affection et de son caractère aigu. Des essais contrôlés randomisés portant sur ce sujet font défaut, et les principales recommandations de traitement ont été élaborées à partir de méta-analyses et d'études de cas (83) .

Le SMN pose un défi particulier aux réanimateurs et urgentistes. Sa physiopathologie complexe et sa méconnaissance relative entraînent un diagnostic tardif et des complications accrues, ceci fut l'une des principales motivations de ce travail.

### **1. L'arrêt du traitement en cause :**

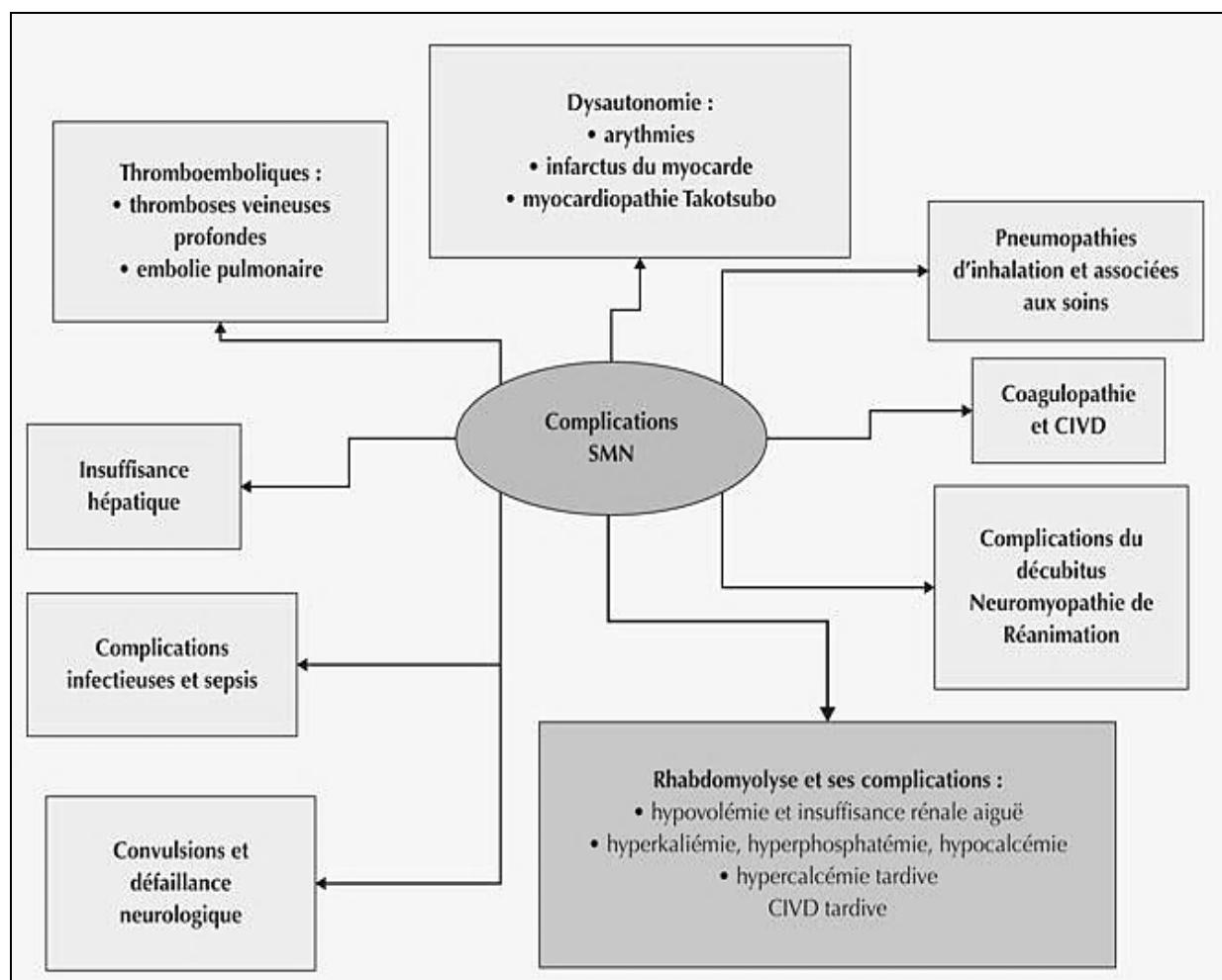
Dès qu'un SMN est suspecté, l'arrêt immédiat du traitement psychotrope incriminé est impératif pour tous les patients (88). Dans le cas où le SMN survient après l'arrêt ou la réduction de la dose d'un agoniste dopaminergique, une reprise immédiate du traitement s'impose, suivie d'une diminution progressive pour permettre au cerveau de s'adapter. (89)

En contraste à des cas anecdotiques d'amélioration sans arrêt des neuroleptiques (90) , l'analyse rigoureuse de la littérature actuelle révèle un consensus unanime en faveur de l'arrêt immédiat du traitement neuroleptique dans le SMN (8,63,91) . En effet, la poursuite des neuroleptiques dans cette pathologie aiguë s'avère délétère, aggravant le pronostic des patients et exposant à un risque accru de complications sévères, notamment la rhabdomolyse, l'insuffisance rénale aiguë et le décès.

le traitement psychotrope a été interrompu chez tous les patients (100%) , que ce soit au service de psychiatrie ou dès leur arrivée aux urgences.

## 2. Mesures de réanimation et prévention des défaillances d'organes :

La sévérité du SMN est un problème multifactoriel résultant d'une interaction complexe entre les dérèglements physiopathologiques, l'hospitalisation prolongée en USI et les effets néfastes de l'immobilité (80,92) . Comprendre ces facteurs est essentiel pour optimiser les soins aux patients, minimiser les complications et améliorer l'évolution globale du SMN.



**Figure 9 : Complications du SMN**

Dès la suspicion du SNM, une prise en charge immédiate et résolue s'impose, incluant les mesures thérapeutiques suivantes, conformément aux recommandations étayées par la littérature (36,80,86,93-95) :

✓ **Mise en condition et monitorage :**

- Mise en position demi-assise tête à 45°.
- Monitorage 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 2ème intention.
- Monitorage biologique : numération formule sanguine + plaquettes, bilan hépatique, fonction rénale, bilan d'hémostase, bilan électrolytique (Kaliémie, calcémie, phosphatémie, magnésmie), glycémie, CRP, gaz du sang (bicarbonates, pH, paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>), lactates, pH urinaire .
- Sonde naso-gastrique si : trouble de déglutition, hypersalivation, trouble de conscience.
- Radiographie thoracique standard.
- Monitorage score de SOFA quotidien pour les formes graves.

✓ **Réanimation liquidienne et support rénal .**

✓ **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 (83) .

✓ **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 SpO2.
- kinésithérapie respiratoire avec mesures posturales, spirométrie incitative et drainage des sécrétions bronchiques.
- Intubation endotrachéale 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 (80) . Elle a été nécessaire chez 20% de nos patients.

✓ **Prophylaxie de la maladie thromboembolique :** adaptée à la fonction rénale + mécanique + lever précoce.

✓ **Traitements des troubles du rythme cardiaque :** correction des troubles hydroélectrolytiques, traitement anti arythmique...

✓ **Contrôle de l'hypertension labile :** privilégier les inhibiteurs calciques (effet bénéfique sur la fibre musculosquelettique).

✓ **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'IPP.**

### **3. PEC de la rhabdomyolyse et de l'insuffisance rénale aigue (IRA)**

Parmi les complications associées à la rhabdomyolyse ,l'insuffisance rénale aiguë (IRA) s'érite en complication majeure, altérant indépendamment le pronostic des patients.

Il est important de relever que notre étude n'a enregistré qu'un seul cas d'insuffisance rénale aiguë.

Une cascade de mécanismes concourt au développement d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) dans le contexte de la rhabdomyolyse , comme le confirment les données de la littérature (96,97) . Parmi ces mécanismes, on trouve :

- **Vasoconstriction intra rénale** : Ce phénomène de rétrécissement des artéries rénales induit une diminution de la perfusion rénale et de l'oxygénation des néphrons, altérant ainsi leur fonction d'excrétion.
- **Lésion tubulaire directe** : La libération de myoglobine, une protéine musculaire, au cours de la rhabdomyolyse, exerce une toxicité directe sur les tubules rénaux. Cette toxicité est exacerbée par les dérivés de la myoglobine et le stress oxydatif qu'ils engendrent.
- **Inflammation rénale** : La rhabdomyolyse déclenche une cascade inflammatoire intra glomérulaire et tubulaire, caractérisée par l'infiltration de cellules immunitaires et la libération de médiateurs inflammatoires. Cette inflammation contribue à la lésion tubulaire et à la dysfonction rénale.
- **Obstruction tubulaire** : L'accumulation de myoglobine et de débris cellulaires dans les tubules rénaux peut obstruer le flux urinaire, aggravant ainsi l'insuffisance rénale aiguë.

Le syndrome malin des neuroleptiques :  
À propos de 5 cas

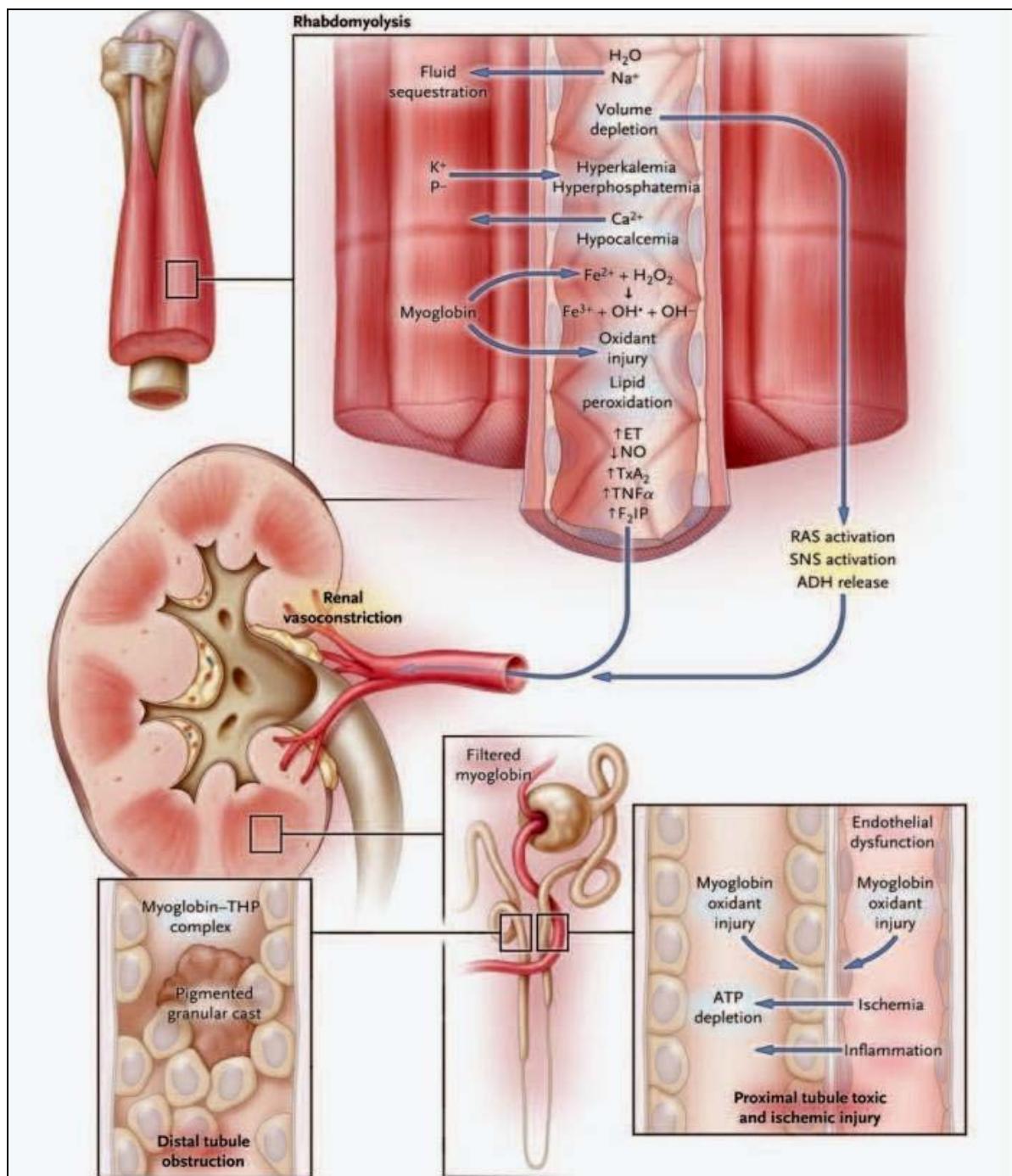


Figure 10 : Physiopathologie de l'IRA au cours de la rhabdomyolyse (96)

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

En l'absence de preuves de hauts niveaux issus d'essais randomisés étayant des traitements spécifiques de la rhabdomyolyse, la prévention des lésions rénales demeure l'objectif principal. Ceci implique la correction de la déshydratation extracellulaire, le maintien d'une perfusion rénale optimale, la promotion d'une diurèse abondante afin de limiter l'accumulation de myoglobine dans les tubules rénaux et la correction de l'acidose métabolique.

L'anticipation du risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) est d'une importance capitale dans l'orientation des stratégies thérapeutiques en cas de rhabdomyolyse. Le paramètre le plus largement étudié est la sévérité de la rhabdomyolyse, généralement évaluée par le pic de créatine phosphokinase (CPK). Dans leur étude de référence, McMahon et al. ont proposé un système de cotation basé sur huit paramètres, incluant trois variables cliniques (âge, sexe et étiologie de la rhabdomyolyse) et cinq marqueurs biologiques (kaliémie, phosphorémie, bicarbonates, CPK, calcium et créatininémie), afin de prédire le risque d'IRA dès l'admission à l'hôpital (98) .

Néanmoins, l'évaluation de ce score dans notre étude n'a pas été possible en raison de données manquantes chez certains patients.

Devant des concentrations de CPK supérieures à 5 000 U/l, une prise en charge thérapeutique et une surveillance rapprochée sont préconisées par les experts (99). Ces mesures visent à prévenir l'insuffisance rénale aiguë et à corriger les désordres électrolytiques. Des dosages réguliers de la kaliémie, de la calcémie, de la phosphatémie et de la magnésémie s'imposent afin de détecter toute anomalie électrolytique. En cas d'hyperkaliémie, un traitement hypokaliémiant peut s'avérer nécessaire en attendant la résolution de la rhabdomyolyse. Une épuration extrarénale peut même être requise si l'hyperkaliémie ne répond pas au traitement médical. Il est fréquent d'observer une hypocalcémie initiale liée à la captation musculaire du calcium, suivie d'une hypercalcémie lors de la régression de la rhabdomyolyse (100) .

➤ **La réhydratation au cours de la rhabdomyolyse :**

La réhydratation doit être entreprise avant l'admission en unité de réanimation intensive à raison de 3 à 6 litres /24 heures. Des volumes supérieurs nécessitent une surveillance étroite, notamment par échographie cardiaque. (100) Il est crucial de maintenir une diurèse de 2 à 3 ml/kg/h et un pH urinaire supérieur à 6,5. La correction de l'hypovolémie peut, à elle seule, restaurer un pH urinaire adéquat.

Le NaCl 0,9%, constitue la solution de réhydratation la plus largement utilisé en pratique médicale. Ce choix s'explique par son coût économique et sa composition électrolytique dépourvue de potassium. Cependant sa formule riche en chlore peut induire une acidose hyperchlorémique et potentialiser la toxicité tubulaire rénale de la myoglobine. (101)

Les solutés balancés, tels que le Ringer lactate, intègrent du potassium, ce qui soulève des inquiétudes théoriques quant à un risque accru d'hyperkaliémie en cas de rhabdomyolyse . (102)

L'administration exclusive de chlorure de sodium à 0,9% doit être proscrite. Une alternance avec des solutés équilibrés s'impose pour prévenir les déséquilibres hydroélectrolytiques. (103)

➤ **L'intérêt des bicarbonates :**

L'administration de bicarbonate dans le but d'une normalisation accélérée du pH urinaire au cours d'un épisode de rhabdomyolyse n'a jamais fait l'objet d'une validation scientifique au moyen d'une étude randomisée contrôlée. Son utilisation dans ce contexte demeure sujette à controverse parmi la communauté médicale (104,105) .

La restauration de la volémie constitue l'élément central du traitement de la rhabdomyolyse. Le recours au bicarbonate ne doit pas être systématique, mais doit être évalué individuellement après optimisation de la volémie.

➤ **Place des diurétiques dans la PEC de rhabdomyolyse :**

L'administration de diurétiques dans le cadre du traitement de la rhabdomyolyse soulève des préoccupations majeures. L'efficacité thérapeutique de ces agents n'ayant pas été clairement établie, expose le patient à des risques non négligeables.

En effet, les diurétiques peuvent induire une hypovolémie, susceptible d'aggraver l'état hémodynamique déjà précaire du patient atteint de rhabdomyolyse. Par ailleurs, l'administration de mannitol présente un risque d'insuffisance rénale aiguë par néphrose osmotique. Enfin, le furosémide peut entraîner une acidification des urines, bien que cet effet puisse être atténué par l'administration concomitante d'acétazolamide, qui favorise l'alcalinisation des urines. (97)

➤ **L'épuration extrarénale :**

Le recours à l'épuration extra-rénale (EER) est formellement établi dans le cadre d'une urgence métabolique caractérisée par une kaliémie sérique supérieure ou égale à 6,5 mmol/L, en particulier lorsque le traitement hypokaliémiant est inefficace et/ou des anomalies électrocardiographiques évocatrices d'hyperkaliémie sont observées . (96)

Selon les recommandations du groupe (KDIGO), l'évaluation de l'épuration extrarénale devrait être envisagée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë (IRA) modérée à sévère (stades KDIGO 2 et 3) (106) .

Cependant, une étude randomisée récente remet en question l'initiation systématique de l'EER, en particulier chez les patients en réanimation (107).

L'étude n'a pas identifié de différence significative de mortalité entre les patients ayant reçu une EER immédiate et ceux ayant reçu une EER uniquement en cas de survenue de complications graves (hyperkaliémie, acidose sévère ou urémie élevée). De plus, 50 % des patients du groupe EER différée n'ont finalement pas nécessité d'EER. Il est important de souligner que la majorité des patients de l'étude étaient en état de choc septique et que peu présentaient une rhabdomyolyse.

Idéalement, l'identification précoce des patients à risque élevé d'IRA sévère ou d'EER permettrait une initiation proactive de l'EER durant la phase ascendante de la myoglobine, limitant ainsi sa toxicité (108).

Des recherches supplémentaires s'avèrent nécessaires dans le contexte spécifique de la rhabdomolyse pour évaluer l'efficacité d'une EER précoce en tant que stratégie d'épuration de la myoglobine et de prévention de ses effets délétères sur la fonction rénale.

#### **4. Traitemet spécifique du SMN : [51]**

##### **4.1. Le dantrolène :**

Le Dantrolène, un myorelaxant d'action centrale, agit en inhibant la libération du calcium par les réticulums sarcoplasmiques des cellules musculaires squelettiques, réduisant ainsi la contraction musculaire et la rigidité (109). Son efficacité s'étend également au traitement de l'hyperthermie maligne, une complication rare et potentiellement mortelle associée à l'anesthésie générale (110).

L'administration du Dantrolène peut se faire par voie intraveineuse (IV) ou par voie orale (PO). La voie IV est privilégiée dans les cas aigus ou sévères, tandis que la voie PO peut être envisagée dans les situations moins critiques ou en relais de la voie IV.

Le schéma posologique recommandé pour le Dantrolène IV débute par un bolus initial de 1 à 2,3 mg/kg, suivi d'une perfusion continue de 1 mg/kg toutes les 6 heures. La dose journalière maximale ne doit pas excéder 10 mg/kg.

En cas d'administration PO, la posologie recommandée est de 50 à 200 mg par jour, administrée en plusieurs prises fractionnées. Compte tenu de son potentiel hépatotoxique, le Dantrolène PO doit être administré de manière discontinue, avec des pauses régulières dans le traitement.(24)

La durée du traitement au Dantrolène varie en fonction de la sévérité du SMN et de la réponse individuelle au traitement. En général, une durée minimale de 10 jours est

recommandée dans les cas de SMN liés aux neuroleptiques oraux, tandis qu'une durée de deux à trois semaines est préconisée dans les cas de SMN liés aux neuroleptiques injectables. (111)

L'administration du Dantrolène n'est pas exempte d'effets secondaires potentiels, dont la somnolence, la faiblesse musculaire, les troubles digestifs et l'hépatotoxicité. Une surveillance étroite est cruciale pour identifier et gérer ces effets secondaires de manière adéquate.

#### **4.2. Les Agents dopaminergiques :**

L'administration d'agents dopaminergiques à action centrale peut potentialiser l'activité dopaminergique dans l'hypothalamus, ce qui se traduit par une atténuation de la rigidité musculaire et de l'hyperthermie observées dans le SMN (112) .

L'emploi de la bromocriptine, de l'amantadine ou du lévodopa, seuls ou en association, pourrait potentiellement réduire les délais de rétablissement et la mortalité chez les patients atteints du SMN. Cependant, les données scientifiques restent limitées

La bromocriptine est l'agoniste dopaminergique le plus recommandé. D'après les recommandations, il faut débuter par une dose de 2,5 à 7,5 mg/j à 45 mg/j puis réduire la dose de 2,5 mg/24h jusqu'à avoir une réponse au traitement (110) . La surveillance de ce traitement nécessite la recherche de nausée, vomissement, de psychoses et d'altération de conscience (95) .

#### **4.3. Les benzodiazépines :**

Les BZD tels que le diazépam, clonazépam ou lorazépam sont bénéfiques pour le traitement des présentations catatoniques du SMN et des raideurs musculaires (113) . L'administration des BZP doit débuter avec 1 à 2 mg tout en considérant le risque des complications respiratoires.

#### **4.4. Méthylprednisolone :**

Des recherches récentes menées par Sato et al. ont mis en évidence qu'un traitement combinant 1000 mg de méthylprednisolone administrés pendant 3 jours, du dantrolène, du lévodopa et de la bromocriptine, associé à d'autres mesures de soutien thérapeutique, permettait de réduire la durée des symptômes du SMN chez les patients souffrant du parkinson (114).

#### **4.5. L'électro convulsivothérapie ( ECT ) :**

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est une intervention médicale généralement réservée aux patients atteints de troubles mentaux sévères réfractaires aux traitements conventionnels. (115)

Dans le cadre du syndrome malin des neuroleptiques (SMN), , l'ECT est justifiée par son efficacité avérée dans la prise en charge de la catatonie maligne, par son potentiel d'amélioration des symptômes parkinsoniens et par l'absence d'alternatives thérapeutiques psychotropes en raison de la contre-indication des antipsychotiques.

Bien que les résultats soient encourageants, des recherches plus rigoureuses s'imposent pour établir définitivement son efficacité. Une analyse rétrospective de la littérature existante tend à suggérer un taux de mortalité moindre chez les patients recevant l'ECT comparé à ceux bénéficiant uniquement de soins de soutien (116) . D'autres revues de la littérature et séries de cas décrivent une réponse clinique positive après une moyenne de quatre séances d'ECT(117,118) . Ainsi Scheftner et Shulman ont rapporté dans une étude de 31 patients souffrants du SMN et qui ont été traités par ECT que 26 cas d'entre eux ont eu une réponse favorable (119) .

Malgré son rôle établi dans la prise en charge des patients résistants au traitement, plusieurs impératifs restent à préciser, notamment : la définition de l'échec du traitement pharmacologique, placement des électrodes, intensité de la stimulation, la fréquence et la durée des séances. Les études menées à ce jour suggèrent qu'un nombre de **6 à 10 séances d'ECT**

---

bilatérale est généralement associé à de meilleurs résultats cliniques. Il est important de noter que ce nombre de séances peut varier en fonction des besoins et de la réponse individuelle de chaque patient. (120)

Le recours à l'ECT n'est pas exempt de risques. En effet , Des études cliniques ont mis en évidence des complications cardiovasculaires chez 4 patients sur 55, incluant 2 cas de fibrillation ventriculaire et d'arrêt cardiaque avec lésion cérébrale anoxique permanente (117). Ainsi , Des cas de crises épileptiques incontrôlables et de pneumopathies d' inhalation ont été rapportés (118,121) .

Cette thérapie est d'autant plus délicate qu'elle nécessite une anesthésie générale (122) . Face aux risques avérés d'hyperthermie maligne (HM), certains experts préconisent le recours à des agents myorelaxants non dépolarisants (123) . Néanmoins, il convient de souligner qu'aucune occurrence d'HM n'a été rapportée dans les 16 cas publiés de patients atteints de SMN traités par la succinylcholine (13,117) . Il est toutefois important de noter que la succinylcholine peut entraîner une hyperkaliémie et des arythmies cardiaques chez les patients souffrant de rhabdomolyse et de dysfonctionnement autonome (86) .

Dans le cadre de notre étude , Aucun patient n'en a bénéficié comme traitement du SMN .

Le tableau XXI synthétise et résume de manière comparative les diverses modalités de prise en charge du SMN , telles que décrites dans la littérature scientifique récente, et les confronte aux résultats de notre étude :

**Tableau XXI : Modalités de prise en charge du SMN selon plusieurs études**

Les mesures prises	Notre étude	Etude de touzani et al (36)	Étude de Rosebush et al (124)	Étude de Rosenberg et al (125)	Étude de kasantikul et al (45)
Pays	Maroc, Marrakech	Maroc, Fès	Canada	USA	Thaïlande
Arrêt des neuroleptiques	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Mise en condition et monitorage	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Hydratation	100 %	100 %	100 %	16,4 %	–
Traitement antipyrrétique	80 %	25 %	100 %	16,4 %	–
Benzodiazépine	60 %	25 %	–	7,4 %	83 %
L'épuration extrarénale	20 %	5 %	–	–	–
Dantrolène	0 %	0 %	10 %	20,8 %	0 %
Bromocriptine	0 %	0 %	10 %	38,8 %	100 %
ECT	0 %	0 %	–	5,9 %	50%

## **XI. EVOLUTION ET MORTALITE :**

Autrefois associé à une mortalité alarmante dépassant 30%, le pronostic du SMN s'est considérablement amélioré ces dernières décennies, grâce à une meilleure reconnaissance par le corps médical et à l'avènement de nouvelles thérapies antipsychotiques. En effet, les taux de mortalité ont été réduits à environ 10% dans les cas où le SMN est diagnostiqué et traité rapidement. (70, 92,125-127)

Lorsqu'il est pris en charge précocement, la plupart des patients parviennent à une guérison complète dans un délai de 2 à 14 jours. En revanche, un retard dans le diagnostic ou le traitement peut compromettre gravement le pronostic.

La résolution du SMN peut prendre plusieurs semaines, voire plus, et les patients survivants peuvent présenter des séquelles à long terme telles que la catatonie, le

parkinsonisme, ou souffrir de complications majeures secondaires aux troubles précédemment évoqués.

Dans les cas les plus sévères, où le décès survient, il est généralement causé par des arythmies cardiaques, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une défaillance cardio-vasculaire, respiratoire ou rénale. Dans le cadre de notre étude, Aucun décès n'a été observé dans notre échantillon.

La détermination des facteurs prédictifs de mortalité est cruciale pour améliorer la prise en charge du SMN. Notre étude, bien que limitée par un échantillon de taille modeste, a permis de mettre en lumière les principales complications associées à un pronostic défavorable et a posé les jalons pour des recherches futures visant à affiner la stratification du risque dans une cohorte plus importante.

Le tableau met en évidence plusieurs facteurs pronostiques fréquemment rapportés dans différentes études, tels que l'insuffisance rénale aiguë, la défaillance respiratoire, le sepsis, l'âge avancé et le taux de CPK.

**Tableau XXII : Comparaison des facteurs pronostics retrouvés dans différentes études**

Etude	Taille de l'échantillon / Durée de l'étude	Facteurs pronostiques
Sahin et al (70) Turquie	18 patients 2006 – 2016	Hypertension artérielle Taux Urée Taux de créatinine Thrombopénie
Modi et al (92) Etats-Unis	1346 patients 2002 – 2011	Age avancé Insuffisance respiratoire aigue Insuffisance rénale aigue Sepsis Terrain de cardiopathie congestive
Shalev et al (126)	202 patients 1956–1985	Lésions cérébrales Myoglobinémie Insuffisance rénale aigue
Taniguchi et al (128) Japon	13 patients 1989–1997	Insuffisance rénale aigue Coagulopathie intravasculaire disséminée Taux de CPK
Touzani et al (36) Fès, Maroc	20 patients 2012 – 2019	Age avancé Taux de CPK Défaillances rénale, hépatique, hématologique

## **XII. REINTRODUCTION DES NEUROLEPTIQUES :**

L'existence d'un antécédent d'épisode de SMN est corrélée à une augmentation significative du risque de récurrence (129) , ce contexte clinique particulier pose un défi aux cliniciens lors de la prise de décision concernant la réintroduction d'un traitement psychotrope, en raison de l'exigence d'une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices potentiels.

Les études existantes indiquent que les patients ayant subi un épisode de SMN présentent un risque de récidive de 30 à 50 % lorsqu'un traitement antipsychotique est réintroduit (130) . Ce risque est influencé par le délai entre la guérison du SMN et la réintroduction des antipsychotiques. En effet, le risque de rechute est de 63 % si les

antipsychotiques sont réintroduits dans les 5 jours suivant la guérison du SMN, contre 33 % si le délai est supérieur à 5 jours. De plus, la réintroduction des antipsychotiques avant la rémission complète du SMN est associée à un risque de rechute encore plus élevé (130) .

Une autre étude a démontré que la réintroduction des neuroleptiques s'est révélée efficace avec un délai de deux semaines et une posologie initiale réduite (131) .

Notre série de cas n'a pas fourni d'informations précises sur les modalités de réintroduction des neuroleptiques ce qui constitue une limitation dans notre étude .

Nous citons ci-dessous quelques recommandations éclairées par la littérature concernant la réintroduction des neuroleptiques (132) :

- ✓ Revoir l'indication des neuroleptiques.
- ✓ Attendre deux semaines après la guérison du SMN avant la réintroduction.
- ✓ Introduire un neuroleptique de classe chimique différente et de pouvoir incisif plus faible.
- ✓ Introduire le NL avec des posologies faibles et augmenter progressivement la dose par la suite.
- ✓ Dans les cas d'agitation, traiter par des BZD et s'ils sont en association avec un neuroleptiques, sa posologie doit être moindre.
- ✓ Éviter les neuroleptiques à action retardée tel que le décanoate d'halopéridol et de la décanoate de fluphenazine.



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 ses complications potentiellement mortelles.

La fréquence de sa survenue est variablement estimée entre 0,02% et 3% chez la population traitée par les neuroleptiques, avec une mortalité importante entre 10% et 20% des patients atteints du SMN.

Au Maroc, de nombreuses études ont vu le jour ces dernières années pour uniformiser les bonnes pratiques médicales vis-à-vis de ce syndrome , ceci a constitué l'une des principales motivations de notre travail.

Notre objectif était de mettre en avant les différentes présentations cliniques et biologiques du SMN, et d' attirer l'attention sur l'émergence des formes atypiques afin d'établir une prise en charge adaptée pour éviter toutes complications mortelles

Gageons qu'à l'avenir, de telles recommandations éviteront une multitude de situations critiques, voire fatales. C'est l'un des piliers fondamentaux de notre pratique médicale , celui de promouvoir un art qui améliore la santé et la vie de ceux qui se confient en nous.



## Résumé

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 L'objectif de ce travail est d'identifier les différentes présentations cliniques et biologiques du SMN afin d'établir une forme de prise en charge adaptée pour éviter ses complications mortelles et prévenir son apparition chez les sujets à risque.

Nous avons étudié, de façon rétrospective, tous les cas de SMN admis au service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne (HMA) de Marrakech de 1er janvier 2022 au 31 Décembre 2023. Les variables analysées étaient d'ordre démographique, diagnostique, thérapeutique et évolutif.

5 patients ont été inclus dans l'étude. Age moyen : 36,6 ans et prédominance masculine avec un sex-ratio de 4/1 (H/F) . Aucun patient n'avait d'antécédent de SMN et 60% 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 14,8 jours en moyenne. Les neuroleptiques (NL) de première génération étaient les plus prescrits (80%). L'hyperthermie était notée chez tous les patients, la rigidité musculaire et le syndrome neuropsychique chez 80% des patients. Tous les patients avaient un taux de CPK > 4 fois la normale. Le recours à l'épuration extra rénale était nécessaire chez 20% des patients. Le traitement spécifique n'a été utilisé chez aucun patient. La durée moyenne de séjour en réanimation était de 10,4 jours. , Aucun cas de décès n'a été observé dans notre échantillon.

Nos résultats viennent de rappeler la nécessité d'une utilisation prudente des neuroleptiques chez les personnes à risque , et de l'importance d'un dépistage précoce et une prise en charge immédiate pour une évolution favorable .

## **ABSTRAT**

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially life-threatening neuropsychiatric emergency.

The aim of our study is The aim of this study is to shed light on the different clinical and biological presentations of NMS In order to establish a form of management adapted to avoid its fatal complications and prevent its appearance in subjects at risk.

We have studied retrospectively all cases of NMS admitted to the intensive care unit of the Avicenne Military Hospital (HMA) in Marrakech from January 1, 2022 to December 31, 2023.. The variables analysed included demographics, diagnosis, therapeutics and outcomes

5 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 60% 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 14,8 days. Hyperthermia was noted in all patients, muscular rigidity and neuropsychic syndrome in 80%. All patients had CPK levels > 4 times normal. Extra-renal purification was required in 20% of patients. No patient received specific treatment. The average length of stay in intensive care was 10.4 days. No deaths were observed in our sample.

Our results emphasize the necessity for rational use of antipsychotics among people at risk, the importance of early diagnosis and immediate treatment in order to have a positive development.

## ملخص

المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان هي حالة طوارئ عصبية تشخيصية وعلاجية نادرة تهدد حياة المريض في غياب التشخيص العلاج المبكر والسريع .

الهدف من هذه الدراسة هو تسلیط الضوء على العروض السريرية والبيولوجية المختلفة للمتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان وتطوير ملف تعريفي للمرضى المعرضين لخطر الإصابة بهذه المتلازمة .

قمنا بدراسة بأثر رجعي لجميع حالات المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان التي تم إدخالها إلى وحدة العناية المركزية في مستشفى ابن سينا العسكري بمراكش في الفترة الممتدة من 1 يناير 2022 إلى 31 ديسمبر 2023. كانت المتغيرات التي تم تحليلها هي المتغيرات الديموغرافية والتشخيصية والعلاجية والتطورية .

تم جرد خمس حالات . كان متوسط العمر 36.6 سنة. اغلب الحالات التي سجلت هي من الذكور. لم تسجل أي حالة مشابهة للمتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان في السوابق المرضية، 60% من المرضى كانوا مصابين بمرض السكزوفرينيا، مضادات الذهان الكلاسيكية كانت الأكثر استخداما ( 80% ) . متوسط الوقت الفاصل بين ظهور أول الاعرض وزيارة الطبيب كان في حدود 14.8 أيام. سجل ارتفاع الحرارة في جميع الحالات ، 80% عانوا من حالة التصلب العضلي و من المتلازمة العصبية النفسية . 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. 20% من الحالات احتاجت لتصفية الكلي . كان متوسط فترة الإقامة في العناية المركزية 10.4 أيام. لم تسجل أي حالة وفاة .

تُعد نتائجنا تذكيرا بالحاجة إلى الاستخدام الحذر لمضادات الذهان لدى الأشخاص المعرضين للخطر، وأهمية الكشف المبكر والعلاج الفوري للحصول على نتائج إيجابية .



## ANNEXE 1 :

### FICHE D'EXPLOITATION

#### I. Identité du patient :

Nom et Prénom :

Age :

Sexe : F  H

Statut socio-professionnel : Sans emploi  Actif  Etudiant  Retraite   
Autre :

Origine : Urbain  Rurale

Statut conjugal : Célibataire  Marie(e)  Divorce(e)  Veuf/veuve

#### II. Antécédents du patient :

Diagnostic retenu : Schizophrénie  Trouble bipolaire  Trouble délirant  Trouble dépressif  Trouble psychotiques aigues  Autre :

ATCDS médicaux : diabète  HTA  autres :

Trouble d'usage de substance : Tabac  Alcool  Cannabis   
Benzodiazépines  Cocaïne  Ecstasy  Autre :

ATCD de SMN : Oui  Non  Si oui, sous quel NL :

#### III. Données cliniques :

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

Traitements en cours : dose :

Duré de traitement avant apparition du syndrome :

Délai entre l'apparition des symptômes et hospitalisation :

Mode d'administration :

Circonstances de découverte : hyperthermie  rigidité musculaire  altération de l'état mentale  autres :

Examen à l'admission :

• Hémodynamique :

PAM :  < 65 mmHg  > 65mmHg

PAS :

FC :

T :

• 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 :

Manifestations végétatives : Nausées  vomissements  diarrhées  dyspnée

Hypersudation /sueurs  Tremblements  Hypersialorrhée  Dysphagie

Déshydratation aiguë

Syndrome neuropsychiatrique : agitation  Insomnie  Confusion, désorientation, troubles du comportement  Convulsions  Troubles de la conscience  coma

Signes neuromusculaires : Rigidité musculaire généralisée  Troubles de la coordination  tremor

Le reste de l'examen :

#### **IV. Données Paracliniques :**

Examens biologiques :

CPK :

Bilan hépatique : ASAT : ALAT : pal : GGT : bil  
total : bil conjugué :

Gaz du sang : PH: ..... PaO2: ..... PCO2: ..... HCO3- : .....

Ionogramme : kaliémie : Natrémie : Calcémie :

Glycémie :

Urée : Créatinine : Reserve alcaline :

NFS : Hb : GB : PLQ :

Diagnostic différentiel :

Rx thorax : oui  non

Résultats :

Bilan toxicologique : oui  non

Résultats :

Scanner cérébral : oui  non

Résultats :

EEG oui  non

Résultats :

PL oui  non

Résultats :

#### **V. Prise en charge thérapeutique :**

Arrêt du traitement neuroleptique

Mise en condition :

- Monitorage :

SpO2  FR  ECG  Température  PNI  Sonde gastrique  Sonde vésicale

- Voies d'abord vasculaire :

VVP  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

- Réhydratation orale

- 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 :

ECT : Non  Oui  Durée :

**VI. Complications :**

Pneumopathie d'inhalation  Germe :

Antibiothérapie :

Sepsis

Thromboemboliques : TVP  EP

Escarres

Crises convulsives

Défaillance hépatique

Défaillance cardiaque

Insuffisance rénale  si oui : hémodialyse : oui  non

Autres :

**VII. Evolution :**

Duré d'hospitalisation:

Evolution clinico biologique :

	fievre	Rigidité	CPK	Urée	Creat
J1					
J2					
J3					
J4					
J5					
J6					
J7					

Devenir du patient :

Guérison

Décès  à J combien d'hospitalisation : cause :

## ANNEXE 2 :

### 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



*BIBLIOGRAPHIE*

1. **Moscovich M, Nóvak FTM, Fernandes AF, Bruch T, Tomelin T, Nóvak EM, et al.**  
Neuroleptic malignant syndrome. Arq Neuropsiquiatr. oct 2011;69(5):751-5.
  2. **Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL.**  
Neuroleptic Malignant Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482282/>
  3. **Caroff SN, Mann SC.**  
Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am. janv 1993;77(1):185-202.
  4. **DSM-5-TR: Rationale, Process, and Overview of Changes | Psychiatric Services [Internet].**  
[cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ps.20220334>
  5. **Delay J, Deniker P.**  
[ON SOME ERRORS IN THE PRESCRIPTION OF PSYCHIATRIC DRUGS]. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 5 mars 1965;116:487-93.
  6. **Delay J, Deniker P.**  
Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. In : Psychotropie drugs. Amsterdam: Elsevier; 1957. P. 485-501. In: In : Psychotropie drugs Amsterdam: Elsevier; 1957. p. 485-501.
  7. **Addonizio G, Susman VL, Roth SD.**  
Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. Biol Psychiatry. août 1987;22(8):1004-20.
  8. **Ebadi M, Pfeiffer RF, Murrin LC.**  
Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. Gen Pharmacol. 1990;21(4):367-86.
  9. **[The action of haloperidol in psychoses] – PubMed [Internet].** [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13815608/>
  10. **Menon V, Thamizh JS, Rajkumar RP, Selvakumar N.**  
Neuroleptic malignant syndrome (or malignant extrapyramidal autonomic syndrome): Time to revisit diagnostic criteria and terminology? Aust N Z J Psychiatry. janv 2017;51(1):102.
-

11. **Quinn BP.**

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Primary Care Version. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. avr 1999;1(2):54-5.

12. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed.** Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. xliv, 947 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed).

13. **Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R.**

Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth. 1 juill 2000;85(1):129-35.

14. **14. Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP.**

Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. Compr Psychiatry. mars 1972;13(2):123-31.

15. **Tan CM, Kumachev A.**

Syndrome malin des neuroleptiques. CMAJ Can Med Assoc J. 26 févr 2024;196(7):E243-4.

16. **Nisijima K, Ishiguro T.**

Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites and gamma-aminobutyric acid in neuroleptic malignant syndrome. J Psychiatr Res. 1995;29(3):233-44.

17. **Bertorini TE.**

Myoglobinuria, malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. Neurol Clin. août 1997;15(3):649-71.

18. **Jauss M, Krack P, Franz M, Klett R, Bauer R, Gallhofer B, et al.**

Imaging of dopamine receptors with [123I]iodobenzamide single-photon emission-computed tomography in neuroleptic malignant syndrome. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. nov 1996;11(6):726-8.

19. **Heiman-Patterson TD.**

Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issues for the medical consultant. Med Clin North Am. mars 1993;77(2):477-92.

20. **Gurrera RJ.**

Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. févr 1999;156(2):169-80.

21. **Baca L, Martinelli L.**

Neuroleptic malignant syndrome: a unique association with a tricyclic antidepressant. Neurology. nov 1990;40(11):1797-8.

---

22. **Schibuk M, Schachter D.**

A role for catecholamines in the pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. févr 1986;31(1):66-9.

23. **Mann S, Caroff S, Lazarus A.**

Pathogenesis of Neuroleptic Malignant Syndrome. Psychiatr Ann. 1 mars 1991;21:175-80.

24. **Berman BD.**

Neuroleptic Malignant Syndrome. The Neurohospitalist. janv 2011;1(1):41-7.

25. **Mendhekar DN, Jiloha RC, Mehndiratta MM, War L.**

Challenge with atypical antipsychotic drugs in risperidone induced neuroleptic malignant syndrome: a case report. Indian J Psychiatry. oct 2002;44(4):387-90.

26. **Pope HG, Cole JO, Choras PT, Fulwiler CE.**

Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. J Nerv Ment Dis. août 1986;174(8):493-5.

27. **Gortney JS, Fagan A, Kissack JC.**

Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. Ann Pharmacother. avr 2009;43(4):785-91.

28. **Patra BN, Khandelwal SK, Sood M.**

Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome. Indian J Pharmacol. 2013;45(1):98-9.

29. **Hall DA, Agarwal P, Griffith A, Segro V, Seeberger LC.**

Movement disorders associated with aripiprazole use: a case series. Int J Neurosci. 2009;119(12):2274-9.

30. **Ozen ME, Yumru M, Savas HA, Cansel N, Herken H.**

Neuroleptic malignant syndrome induced by ziprasidone on the second day of treatment. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2007;8(1):42-4.

31. **Gill J, Singh H, Nugent K.**

Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. Pharmacotherapy. juin 2003;23(6):811-5.

32. **Rainer C, Scheinost NA, Lefebvre EJ.**

Neuroleptic malignant syndrome. When levodopa withdrawal is the cause. Postgrad Med. avr 1991;89(5):175-8, 180.

---

33. **Berman BD.**  
Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *The Neurohospitalist*. janv 2011;1(1):41-7.
34. **Pileggi DJ, Cook AM.**  
Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother*. nov 2016;50(11):973-81.
35. **Jašović-Gašić M, Vukovic O, Pantovic M, Cvetić T, Marić-Bojović N.**  
Antipsychotics – History of development and field of indication, new wine – Old glassess. *Psychiatr Danub*. 1 oct 2012;24 Suppl 3:342-4.
36. **Touzani S, Hamdouni M, Houari N, Khbiza YY, Elbouazzaoui A, Boukatta B, et al.**  
Neuroleptic malignant syndrome cases in a Moroccan intensive care unit: a retrospective analysis and literature review. *J Neurocritical Care*. 29 déc 2021;14(2):88-97.
37. **Gelenberg AJ, Bellinghausen B, Wojcik JD, Falk WE, Sachs GS.**  
A prospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. avr 1988;145(4):517-8.
38. **Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundörfer G, et al.**  
Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. mars 2004;37 Suppl 1:S54–64.
39. **Gurrera RJ.**  
A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. *Acta Psychiatr Scand*. mai 2017;135(5):398-408.
40. **Yamawaki S.**  
Distinguished Professor, Psychiatrist Graduate School of Biomedical and Health Sciences Hiroshima University 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, JAPAN.
41. **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*. mai 2014;18(5):540-6.
42. **Zhan N, Sham PC, So HC, Lui SSY.**  
The genetic basis of onset age in schizophrenia: evidence and models. *Front Genet*. 27 juin 2023;14:1163361.

43. **Messias EL, Chen CY, Eaton WW.**  
Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. Psychiatr Clin North Am. sept 2007;30(3):323-38.
  44. **Panagiotakopoulos L, Neigh GN.**  
Development of the HPA axis: where and when do sex differences manifest? Front Neuroendocrinol. août 2014;35(3):285-302.
  45. **Kasantikul D, Kanchanatawan B.**  
Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. déc 2006;89(12):2155-60.
  46. **Otani K, Horiuchi M, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y.**  
Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? Br J Psychiatry J Ment Sci. juin 1991;158:850-3.
  47. **Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs** – PubMed [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15052515/>
  48. **Auffret M, Béné J, Lachatre M, Lambert M, Gautier S.**  
Syndrome malin des neuroleptiques chez un patient traité par alimémazine. Thérapie. 1 mai 2013;68(3):173-4.
  49. **Jo YS, Jo HA, Yu BC, Shin JH, Oh KH.**  
Clozapine Induced Neuroleptic Malignant Syndrome. Korean J Crit Care Med. août 2017;32(3):291-4.
  50. **The neuroleptic malignant syndrome: an Indian experience** – PubMed [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9924872/>
  51. **Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: nuances and pragmatics of the association** – PMC [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537576/>
  52. **Langan J, Martin D, Shahajan P, Smith DJ.**  
Antipsychotic dose escalation as a trigger for neuroleptic malignant syndrome (NMS): literature review and case series report. BMC Psychiatry. 29 nov 2012;12:214.
  53. **Schrader GD.**  
The neuroleptic malignant syndrome. Med J Aust. 4 mars 1991;154(5):301-2.
-

54. **Shalev A, Aizenberg D, Hermesh H, et al:**  
Summer heat and the neuroleptic malignant syndrome. *Harefuah* 110:6-8, 1986. – Recherche Google [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Shalev+A%2C+Aizenberg+D%2C+Hermesh+H%2C+et+al%3A+Summer+heat+and+the+neuroleptic+malignant+syndrome.+Harefuah+110%3A6%E2%80%938%2C+1986.&oq=Shalev+A%2C+Aizenberg+D%2C+Hermesh+H%2C+et+al%3A+Summer+heat+and+the+neuroleptic+malignant+syndrome.+Harefuah+110%3A6%E2%80%938%2C+1986.&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBCDEwNDNqMGo3qAIAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Shalev+A%2C+Aizenberg+D%2C+Hermesh+H%2C+et+al%3A+Summer+heat+and+the+neuroleptic+malignant+syndrome.+Harefuah+110%3A6%E2%80%938%2C+1986.&oq=Shalev+A%2C+Aizenberg+D%2C+Hermesh+H%2C+et+al%3A+Summer+heat+and+the+neuroleptic+malignant+syndrome.+Harefuah+110%3A6%E2%80%938%2C+1986.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBCDEwNDNqMGo3qAIAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
55. **G D, G O, L H, H K.**  
Neuroleptic malignant syndrome: observations on altered consciousness. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. juill 1987 [cité 8 juin 2024];20(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3615574/>
56. **Psychiatric Manifestations of Acute Viral Encephalitis | Psychiatric Annals [Internet].** [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/0048-5713-20010301-10>
57. **Rosebush PI, Stewart TD, Gelenberg AJ.**  
Twenty neuroleptic rechallenges after neuroleptic malignant syndrome in 15 patients. *J Clin Psychiatry*. août 1989;50(8):295-8.
58. **Bryois C, Bondolfi G.**  
[Neuroleptic malignant syndrome]. *Rev Med Suisse Romande*. sept 1996;116(9):713-7.
59. **Tisseyre F.**  
Neuroleptiques: étude des prescriptions à l'hôpital psychiatrique.
60. **Nisijima K, Shioda K.**  
Temporal changes in serum creatine kinase concentration and degree of muscle rigidity in 24 patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:853-9.
61. **Rosebush P, Stewart T.**  
A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. juin 1989;146(6):717-25.
62. **Benazzi F.**  
Neuroleptic malignant syndrome without rigidity. *Ital J Neurol Sci*. févr 1991;12(1):121.

63. **Caroff SN, Mann SC.**

Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am. janv 1993;77(1):185-202.

64. **Gupta V, Magon R, Mishra BP, Sidhu GBS, Mahajan R.**

Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. Indian J Psychiatry. janv 2003;45(1):30-5.

65. **Granner MA, Wooten GF.**

Neuroleptic malignant syndrome or parkinsonism hyperpyrexia syndrome. Semin Neurol. sept 1991;11(3):228-35.

66. **Vörös V, Osváth P, Fekete S, Tényi T.**

[Antipsychotics and rhabdomyolysis. Differential diagnosis and clinical significance of elevated serum creatine kinase levels in psychiatric practice]. Psychiatr Hung Magy Pszichiatriai Tarsasag Tudomanyos Folyoirata. 2009;24(3):175-84.

67. **Macedo E, Rodrigues F, Marques AR, Ribeiro L, Silveira P.**

Neuroleptic Malignant Syndrome: An Intensive Care Unit Case of Exceptionally High Creatinine Kinase and Myoglobin Levels. Cureus. mars 2024;16(3):e56306.

68. **Caroff SN, Mann SC.**

Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am. janv 1993;77(1):185-202.

69. **Caroff SN, Mann SC.**

Neuroleptic malignant syndrome. Psychopharmacol Bull. 1988;24(1):25-9.

70. **Sahin A, Cicek M, Gonenc Cekic O, Gunaydin M, Aykut DS, Tatli O, et al.**

A retrospective analysis of cases with neuroleptic malignant syndrome and an evaluation of risk factors for mortality. Turk J Emerg Med. déc 2017;17(4):141-5.

71. **Tural U, Onder E.**

Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. Psychiatry Clin Neurosci. févr 2010;64(1):79-87.

72. **Levenson JL.**

Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. oct 1985;142(10):1137-45.

73. **Lang FU, Lang S, Becker T, Jäger M.**

Neuroleptic malignant syndrome or catatonia? Trying to solve the catatonic dilemma. Psychopharmacology (Berl). janv 2015;232(1):1-5.

74. **Sachdev PS.**

A rating scale for neuroleptic malignant syndrome. Psychiatry Res. 30 juin 2005;135(3):249-56.

75. **Seitz DP.**

Diagnostic uncertainty in a case of neuroleptic malignant syndrome. Can J Emerg Med. juill 2005;7(4):266-72.

76. **Mathews T, Aderibigbe YA.**

Proposed research diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. Int J Neuropsychopharmacol. juin 1999;2(2):129-44.

77. **Purchase Syndrome catatonique et syndrome malin des neuroleptiques (à propos d'un cas) | ScienceDirect [Internet].** [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/getaccess/pii/S0013700605824297/purchase>

78. **Connell J, Oldham M, Pandharipande P, Dittus RS, Wilson A, Mart M, et al.**

Malignant Catatonia: A Review for the Intensivist. J Intensive Care Med. févr 2023;38(2):137-50.

79. **Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E.**

Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. mars 1989;146(3):324-8.

80. **Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A.**

Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:161-75.

81. **Antipsychotic treatment of schizophrenia: an update – PubMed [Internet].** [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216917/>

82. **Clozapine and Fever: A Case of Continued Therapy With Clozapine – PubMed [Internet].** [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166236/>

83. **Strawn JR, Keck PE, Caroff SN.**

Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. juin 2007;164(6):870-6.

84. **Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS**

in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023;21(8):891-900.

85. **Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al.**  
Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on « sepsis-related problems » of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. nov 1998;26(11):1793-800.
86. **Caroff SN, Mann SC, Keck PE.**  
Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Biol Psychiatry. 15 sept 1998;44(6):378-81.
87. **Velamoor VR.**  
Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. Drug Saf. juill 1998;19(1):73-82.
88. **Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL.**  
Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2 sept 2003;169(5):439-42.
89. **Iwuagwu CU, Riley D, Bonoma RA.**  
Neuroleptic malignant-like syndrome in an elderly patient caused by abrupt withdrawal of tolcapone, a-catechol-o-methyl transferase inhibitor. Am J Med. 15 avr 2000;108(6):517-8.
90. **Perry P, Wilborn C.**  
Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: A contrast of causes, diagnoses, and management. Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr. 1 mai 2012;24:155-62.
91. **Bristow MF, Kohen D.**  
How « malignant » is the neuroleptic malignant syndrome? BMJ. 13 nov 1993;307(6914):1223-4.
92. **Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P.**  
Neuroleptic Malignant Syndrome: Complications, Outcomes, and Mortality. Neurocrit Care. févr 2016;24(1):97-103.
93. **Ebadi M, Pfeiffer RF, Murrin LC.**  
Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. Gen Pharmacol. 1990;21(4):367-86.

94. **Gaitini L, Fradis M, Vaida S, Krimerman S, Beny A.**  
Plasmapheresis in neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia*. févr 1997;52(2):165-8.
95. **Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK.**  
Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv Wash DC*. sept 1998;49(9):1163-72.
96. **Bosch X, Poch E, Grau JM.**  
Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2 juill 2009;361(1):62-72.
97. **Harrois A.**  
RHABDOMYOLYSE ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË.
98. **McMahon GM, Zeng X, Waikar SS.**  
A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med*. 28 oct 2013;173(19):1821-8.
99. **Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, 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*. 15 mai 2010;181(10):1128-55.
100. **Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD.**  
Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*. 2015;15(1):58-69.
101. **Potura E, Lindner G, Biesenbach P, Funk GC, Reiterer C, Kabon B, et al.**  
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*. janv 2015;120(1):123-9.
102. **Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LCP, Martins IDS, Kellum JA, Libório AB.**  
Lactated Ringer Is Associated With Reduced Mortality and Less Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med*. déc 2016;44(12):2163-70.
103. **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 EMJ*. avr 2007;24(4):276-80.

104. **Nielsen JS, Sally M, Mullins RJ, Slater M, Groat T, Gao X, et al.**  
Bicarbonate and mannitol treatment for traumatic rhabdomyolysis revisited. Am J Surg. janv 2017;213(1):73-9.
105. **Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, et al.**  
Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. PLoS Med. 2013;10(4):e1001426.
106. **Khwaja A.**  
KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179–184.
107. **Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al.**  
Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. N Engl J Med. 14 juill 2016;375(2):122-33.
108. **Guzman N, Podoll AS, Bell CS, Finkel KW.**  
Myoglobin removal using high-volume high-flux hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury. Blood Purif. 2013;36(2):107-11.
109. **Daoudai P, Delacour JL.**  
Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene. Lancet Lond Engl. 24 juill 1982;2(8291):217.
110. **Musselman ME, Saely S.**  
Diagnosis and treatment of drug-induced hyperthermia. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 janv 2013;70(1):34-42.
111. **Lee J.**  
Catatonia & neuroleptic malignant syndrome. Future Neurol. 2015;10(5):431-8.
112. **Hirjak D, Sartorius A, Kubera KM, Wolf RC.**  
Antipsychotic-induced catatonia and neuroleptic malignant syndrome: the dark side of the moon. Mol Psychiatry. 2021;26(11):6112-4.
113. **Johnson D, Philip AZ, Joseph DJ, Varghese R.**  
Risperidone-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome in Neurodegenerative Disease: A Case Report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007;9(3):237-8.

114. **Sato Y, Asoh T, Metoki N, Satoh K.**  
Efficacy of methylprednisolone pulse therapy on neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2003;74(5):574-6.
115. **Endler NS.**  
The Origins of Electroconvulsive Therapy (ECT). *Convuls Ther*. 1988;4(1):5-23.
116. **Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z.**  
Electroconvulsive Therapy in the Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome. *Convuls Ther*. 1991;7(2):111-20.
117. **Trollor JN, Sachdev PS.**  
Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. oct 1999;33(5):650-9.
118. **Morcos N, Rosinski A, Maixner DF.**  
Electroconvulsive Therapy for Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Series. *J ECT*. déc 2019;35(4):225-30.
119. **Scheftner WA, Shulman RB.**  
Treatment Choice in Neuroleptic Malignant Syndrome. *Convuls Ther*. 1992;8(4):267-79.
120. **Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al.**  
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. juill 2012;13(5):318-78.
121. **Caroff SN, Mann SC, Keck PE, Francis A.**  
Residual catatonic state following neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2000;20(2):257-9.
122. **Czerwonka B, Johnston J, Smith-Steinert R.**  
Anesthesia Management for Electroconvulsive Therapy. *AANA J*. févr 2024;92(1):51-6.
123. **Nakano M, Funayama M, Takata T, Wakisaka R, Koyama G, Koreki A, et al.**  
Caution for psychiatrists: malignant hyperthermia risks with the anesthetic agent succinylcholine (Suxamethonium) during electroconvulsive therapy. *BMC Psychiatry*. 4 juin 2024;24(1):411.

**124. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF.**

The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry J Ment Sci.* nov 1991;159:709-12.

**125. Rosenberg MR, Green M.**

Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med.* sept 1989;149(9):1927-31.

**126. Shalev A, Aizenberg D, Hermesh H, Munitz H.**

[Summer heat and the neuroleptic malignant syndrome]. *Harefuah.* 1 janv 1986;110(1):6-8.

**127. 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.* avr 2012;73(4):427-30.

**128. Taniguchi N, Tanii H, Nishikawa T, Miyamae Y, Shinozaki K, Inoue Y, et al.**

Classification system of complications in neuroleptic malignant syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* avr 1997;19(3):193-9.

**129. Mahendran R, Winslow M, Lim D.**

Recurrent neuroleptic malignant syndrome. *Aust N Z J Psychiatry.* août 2000;34(4):699-700.

**130. Susman VL, Addonizio G.**

Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis.* avr 1988;176(4):234-41.

**131. Padgett R, Lipman E.**

Use of neuroleptics after an episode of neuroleptic malignant syndrome. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 1989;34(4):323-5.

**132. Ware MR, Feller DB, Hall KL.**

Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord.* 4 janv 2018;20(1):17r02185.

# قسم الطيبين

أَقْسِمْ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حِيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ  
وَالْأَحَوَالِ بِإِذْلَلَةٍ وَسُعْيٍ فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَكَةِ وَالْمَرَضِ  
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْلَلَةِ رِعَايَتِي الطِّبِّيَّةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،  
لِلصَّالِحِ وَالظَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابَرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَادِهِ.

وَأَنْ أُوَقَّرَ مَنْ عَلِمَنِي، وَأُعَلَّمَ مَنْ يَصْغِرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتَأَ لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ  
الْطِّبِّيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبَرِّ وَالنَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حِيَاتِي مِصْدَاقٌ لِإِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَّتِي، نَقِيَّةٌ مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ  
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 293

سنة 2024

# المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان :

## بصدد 5 حالات

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/10/25

من طرف

السيدة إكرام الوافري

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

#### الكلمات الأساسية:

المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان - تشخيص - علاج - إنعاش.

### اللجنة

الرئيسة

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات

المشرف

ي. قاموس

السيد

أستاذ في طب التخدير والإنعاش

الحكم

ع. بوخيرة

السيد

أستاذ في الكيمياء الحيوية

ع. السرغيني

السيد

أستاذ في طب التخدير والإنعاش