

## « Bonnes pratiques en cas d'urgence »

# :: Syndrome malin des neuroleptiques

**Synonyme :** SMN

### **Définition :**

Le SMN est une réaction de type idiosyncrasique rare du fait d'une utilisation plus raisonnée et prudente des neuroleptiques. La cause est médicamenteuse (intoxication médicamenteuse ou toxidrome). La fréquence est estimée entre 0,02 % et 3 % des personnes recevant des neuroleptiques.

Le syndrome s'installe **progressivement** dans les jours suivant l'introduction d'un neuroleptique. Plus rarement, il s'agit d'heures ou de semaines.

Il se traduit par des troubles de la conscience, une hyperthermie grave > 39 °C, un dysfonctionnement du système nerveux autonome : tachycardie, pression artérielle variable, rigidité musculaire.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Il est nécessaire d'écartier : une infection, une aggravation d'un état neurologique, psychiatrique, un pseudosyndrome malin de la maladie de Parkinson lié à un arrêt ou une décroissance de la Levodopa (ou agoniste de la dopamine).

Ce syndrome est une urgence médicale qui doit être connue de tous, puisqu'elle met en jeu le pronostic vital : la mortalité est estimée à 10 %, la durée d'évolution est de 1 à 2 semaines.

Le mécanisme du SMN reste inconnu. Un excès de blocage des récepteurs centraux à la dopamine paraît le plus probable. L'hypothèse d'une parenté avec l'hyperthermie maligne de l'anesthésie impliquant une anomalie des canaux calciques RYR1 des muscles striés squelettiques a été évoqué devant des similitudes sémiologiques. Toutefois aucun argument solide n'étaye cette hypothèse : pas de forme familiale, pas de survenue de crise HM de l'anesthésie chez des patients ayant présenté un SMN. Une étude a observé des tests de contracture halothane caféine négatifs chez des patients SMN. Il n'existe pas d'argument scientifique en faveur d'une cause génétique du SMN. Il n'a pas été identifié de mutation causale. Il n'existe pas de modèle animal du SMN.

### **Pour en savoir plus :**

Orphanet  
[www.orpha.net](http://www.orpha.net)

## Sommaire

<u><a href="#">Fiche de régulation pour le SAMU</a></u>	<u><a href="#">Fiche pour les urgences hospitalières</a></u>
<u><a href="#">Synonymes</a></u>	<u><a href="#">Problématiques en urgence</a></u>
<u><a href="#">Mécanismes</a></u>	<u><a href="#">Orientation</a></u>
<u><a href="#">Risques particuliers en urgence</a></u>	<u><a href="#">Précautions médicamenteuses</a></u>
<u><a href="#">Traitements fréquemment prescrits au long cours</a></u>	<u><a href="#">Précautions anesthésiques</a></u>
<u><a href="#">Pièges</a></u>	<u><a href="#">Mesures complémentaires en hospitalisation</a></u>
<u><a href="#">Particularités de la prise en charge médicale préhospitalière</a></u>	<u><a href="#">Don d'organes</a></u>
<u><a href="#">En savoir plus</a></u>	<u><a href="#">Ressources documentaires</a></u>

# Fiche de régulation pour le SAMU

## Synonymes

Pas de synonyme mais ne pas confondre avec le syndrome sérotoninergique et l'hyperthermie maligne de l'anesthésie.

## Mécanismes

Réaction individuelle particulière qui s'installe progressivement les jours suivants l'introduction d'un neuroleptique.

## Risques particuliers en urgence

- Troubles de conscience ou du comportement ;
- Hyperthermie sévère (> 39 °C) ;
- Dysautonomie : tachycardie, pression artérielle variable, rigidité musculaire intense généralisée ;
- Mortalité 10 %.

## Traitements fréquemment prescrits au long cours

Pas de traitement préventif.

## Pièges

Diagnostic d'élimination, mais y penser après avoir éliminé les autres causes d'hyperthermie ;

Le syndrome malin des neuroleptiques peut s'installer, rarement, en plusieurs semaines.

## Particularités de la prise en charge médicale préhospitalière

- Traitement symptomatique : refroidissement jusqu'à 38 °C, réhydratation, sédation, assistance respiratoire... ;
- Succinylcholine contre-indiquée ;
- Salicylés, paracétamol, corticoïdes, inotropes : sans intérêt voire dangereux ;
- Dantrolène non recommandé ;
- Hospitalisation en réanimation.

## En savoir plus

Fiches Orphanet urgences : [www.orphanet-urgences.fr](http://www.orphanet-urgences.fr)

# Fiche pour les urgences hospitalières

## Problématiques en urgence

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) doit être suspecté devant toute hyperthermie grave inexplicée chez un patient traité par neuroleptiques.

Tous les neuroleptiques peuvent le provoquer, mais il est plus fréquent avec les neuroleptiques incisifs et les neuroleptiques retard.

Évolution spontanée fatale.

Il n'y a pas de consensus autour des critères diagnostiques du SMN.

Le diagnostic positif de SMN selon le DSM-IV (TR) (1994) repose sur le constat d'une rigidité musculaire sévère chez un patient fébrile (hyperthermie grave > 39 °C) traité par neuroleptiques avec au moins deux des symptômes suivants : sueurs, tremblements, troubles de la conscience, mutisme, tachycardie, tachypnée, leucocytose et/ou signes biologiques d'atteinte musculaire (élévation des créatinines kinases).

La caractéristique essentielle du syndrome malin des neuroleptiques est l'apparition d'une rigidité musculaire intense généralisée (en « tuyau de plomb » avec roue dentée).

La symptomatologie ne doit pas pouvoir s'expliquer par la prise d'une autre substance, une maladie neurologique ou toute autre affection médicale générale.

### Critères diagnostiques du syndrome malin des neuroleptiques

**Traitement neuroleptique depuis 7 jours  
(2 à 4 semaines pour les neuroleptiques d'action prolongée)**

**Hyperthermie ( $\geq 38$  °C)**

**Rigidité musculaire**

**Cinq des signes suivants :**

- Troubles de la conscience
- Hyper / ou hypotension
- Tachypnée ou sialorrhée
- Tremblements
- Incontinence
- Augmentation des CPK ou myoglobinurie
- Acidose métabolique

**Élimination d'une autre substance ayant pu provoquer une augmentation du métabolisme.**

**Principaux médicaments neuroleptiques responsables du syndrome malin**  
**Liste indicative - non exhaustive**

**Neuroleptiques CLASSIQUES**

Alimémazine	Penfluridol
Chlorpromazine	Perphénazine
Pimozide	Pipampérone
Flupentixol	Pipotiazine
Fluphénazine	Propériciazine
Sulpiride	Lévomépromazine
Halopéridol	Zuclopenthixol
Loxapine	Dropéridol
Cyamémazine	

**Neuroleptiques dits ATYPIQUES ou de 2<sup>de</sup> génération**

Amisulpride  
Aripiprazole  
Clozapine  
Olanzapine  
Palipéridone  
Rispéridone  
Sertindole  
Tiapride  
Quétiapine

**Certains médicaments peuvent favoriser les syndromes malins des neuroleptiques :**

- Lithium ;
- Autres médicaments :
  - Anti-nauséeux : métoclopramide - métopimazine - dompéridone ;
  - Anti-vertigineux : acétylleucine ;
  - Traitement des migraines : flunarizine ;
  - Traitement contre les insomnies : alimémazine, prométhazine; acéprométazine ;
  - Antihistaminiques ;
  - Inhibiteurs calciques : diltiazem.

## Traitement du SMN à la phase aiguë

### 1. Mesures diagnostiques en urgence

#### ▪ Éléments cliniques du diagnostic :

##### Début progressif

##### Manifestations végétatives :

- Hyperthermie > 39° d'installation rapide ;
- Tachycardie sinusale/ arythmie/hypo ou hypertension artérielle ;
- Nausées, vomissements et diarrhées ;
- Tachypnée et dyspnée ;
- Hypersudation /sueurs ;
- Tremblements ;
- Incontinence ;
- Hypersialorrhée ;
- Dysphagie ;
- Déshydratation aiguë.

##### Syndrome neuropsychiatrique :

- Anxiété, impatience, agitation et nervosité ;
- Insomnie ;
- Confusion, désorientation, troubles du comportement ;
- Convulsions ;
- Troubles de la conscience – coma.

##### Signes neuromusculaires :

- Rigidité musculaire généralisée « tuyau de plomb », « roue dentée » ;
- Troubles de la coordination, tremor, bradykinesie ;
- Rhabdomyolyse avec augmentation des CPK et insuffisance rénale.

#### ▪ Évaluer la gravité initiale :

- Persistance des troubles neurologiques ;
- Collapsus.

▪ **Explorations en urgence :**

- NFS-P (leucocytose, thrombopénie) ;
- Gaz du sang artériel ;
- Ionogramme ;
- Coagulation ;
- Fonction rénale ;
- Myoglobine ;
- Rhabdomyolyse - CPK élevées.

▪ **Monitoring :**

- Température centrale ;
- SpO<sub>2</sub> (saturation « pulsée » en oxygène dans le sang), ETCO<sub>2</sub> (End Tidal CO<sub>2</sub> - monitoring de la fraction expirée en CO<sub>2</sub>) ;
- Gazométrie artérielle (SaO<sub>2</sub>, PA non invasive, CO<sub>2</sub>) ;
- Voies veineuses périphériques ;
- Pouls-tension / ECG ;
- Suivi urinaire (diurèse/sonde urinaire) ;
- Ionogramme, fonction rénale ;
- Glycémie ;
- Bilan hépatique ;
- Recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- Myoglobinémie/myoglobinurie ;
- CPK (répétition des dosages de CPK à 6h, 12h, 24h jusqu'à la sortie de réanimation ou normalisation). La persistance d'un taux élevé de CPK est un facteur de gravité.

## 2. Mesures thérapeutiques immédiates

L'arrêt du traitement neuroleptique est impératif.

Le traitement symptomatique par refroidissement, sédation et ventilation assistée reste le traitement de base des formes graves de cette hyperthermie d'origine toxique.

▪ **Mesures symptomatiques :**

- **Hyperthermie grave** : réfrigération immédiate externe.

Plusieurs techniques de refroidissement peuvent être proposées.

Deux solutions sont prioritaires si leur mise en œuvre est possible :

1. Tunnels réfrigérants avec ventilation d'air et brumisation associée ;
2. Immersion dans de l'eau froide (entre 10 et 15 °C).

Les autres solutions sont :

- Pulvérisation (brumisation) d'eau fraîche sur la peau : simple à réaliser ;
- Placer le patient dans une pièce climatisée ;
- Refroidissement de surface par aspersion/évaporation vers 32 °C ;
- Perfusion par des solutés refroidis ;
- Pose de packs réfrigérés sur tout le corps (peu efficace).

### **Monitoring de la température centrale**

Arrêt du refroidissement à 38 °C de température centrale  
pour éviter l'hypothermie secondaire

**Éviter la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens,  
particulièrement néphrotoxiques**

**Éviter aussi la prescription de paracétamol**

**en raison de son inefficacité et d'une possible**

**aggravation de l'atteinte hépatique souvent présente**

- Réhydratation abondante
- Traitement d'une hyperkaliémie : procédure habituelle
- Rhabdomyolyse : perfusion avec des solutions isotoniques jusqu'à normalisation, intubation si nécessaire.

## ▪ Traitement spécifique

- Le **dantrolène** n'est **pas recommandé en première intention**. Son effet non spécifique de lutte contre les hyperthermies graves par myorelaxation périphérique peut justifier son utilisation dans les hyperthermies graves (> 39 °C) persistantes. La posologie pourrait être de 1 mg/kg/4h en perfusion continue. Le patient doit alors être intubé et ventilé.
- La **bromocriptine** est recommandée par certains auteurs dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques, à la place du dantrolène ou même en association. Sa présentation sous forme orale et la fréquence des nausées associées en limite l'application pratique.

## ▶ Traitement des autres symptômes

Sans particularité ;

Surveillance 1 semaine après l'arrêt du neuroleptique.

## Orientation

### ▶ Transport du domicile vers le service d'accueil des urgences

#### ▪ Où transporter ?

- Transférer en réanimation ou en USI.

#### ▪ Comment transporter ?

- Transport médicalisé (SMUR) - Précautions usuelles ;
- Traitements d'urgence à disposition.

#### ▪ Quand transporter ?

- Quand le patient est suffisamment stabilisé pour un transport sans risque.

## ► Orientation au décours

Une fois le diagnostic et les mesures d'urgence effectuées :

**Surveiller le patient au moins 24 h en milieu en unité de soins  
continus ou en réanimation en fonction des signes  
la recrudescence de la crise étant possible**

**Suivi :**

- Température, gaz du sang, kaliémie, calcémie, myoglobulinémie et hémostase, jusqu'à la normalisation stable.
- CPK : répétition des dosages de CPK /24h jusqu'à la sortie de réanimation ou normalisation.  
La persistance d'un taux élevé de CPK est un facteur de gravité.

## **Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)**

La liste des interactions potentielles des neuroleptiques avec certains médicaments est longue, en particulier :

- médicaments utilisés en **neurologie** : traitements de la maladie de Parkinson (Lévodopa), tétrabénazine ;
- médicaments utilisés en **psychiatrie** (par ex. : désipramine, dosulépine, dothiépine, phénelzine...),
- médicaments contre l'allergie, l'hypertension artérielle, certains troubles de l'érection, la thyroxine...

Certains neuroleptiques sont susceptibles de **prolonger l'intervalle QT** et d'entraîner des **torsades de pointes**. Un suivi médical strict mérite d'être exercé, incluant des contrôles de l'ionogramme plasmatique et de l'ECG.

[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)

[https://www.orpha.net/data/patho/Emg/fr/Urgences\\_SyndromeduQTlongfamilial-fr-768.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/fr/Urgences_SyndromeduQTlongfamilial-fr-768.pdf)

**Pour en savoir plus :** [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)

## Précautions anesthésiques

L'utilisation de curare dépolarisant (suxaméthonium) est contre-indiquée pendant toute la durée de l'hospitalisation du fait de la souffrance musculaire.

Les anesthésiques halogénés ne sont pas contre-indiqués, car il n'a pas été montré de mécanisme commun entre l'HM de l'anesthésie et le SMN.

## Mesures complémentaires en hospitalisation

### Mesures nécessaires après la crise :

- Information du patient et de sa famille ;
- Fournir la liste des médicaments (neuroleptiques) qui peuvent être dangereux.

## Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances le don de certains organes et tissus est possible en fonction de l'évaluation de chaque cas (évaluation individuelle, clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis).

De manière générale et dans l'état actuel des connaissances :

- ▶ **Risque de transmission de la maladie** : il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes ou de tissus en tant que tel.

Le médicament est le facteur déclenchant de la maladie.

L'organe prélevé précocement peut contenir ce médicament et être le facteur déclenchant de la crise d'hyperthermie maligne chez un receveur susceptible (risque familial).

- ▶ **Don d'organes** : à discuter en fonction de l'évaluation clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis.

- Le cœur, compte tenu de l'origine musculaire de la maladie, est à contre-indiquer,
- La fonction rénale peut être très altérée par la rhabdomyolyse (dans la base de l'agence de la biomédecine, 1 donneur décédé de cette maladie a permis la greffe de 3 organes, dont 2 ont une fonction d'organe correcte après 7 ans),
- La cytolysse hépatique et les troubles de l'hémostase sont fréquents et doivent être pris en compte.

- ▶ **Don de tissus** : pas de contre-indication ; sous réserve d'une évaluation individuelle ; les dons de tissus (cornée, vaisseaux, valves, peau, os...) sont possibles.

**Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la biomédecine (ABM)**  
**Numéros des quatre territoires de régulation (24h/24h).**

- SRA Nord-Est	09 69 32 50 20
- SRA Sud-Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
- SRA Grand-Ouest	09 69 32 50 80
- SRA Île-de-France / Centre / Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

## Ressources documentaires

*Recommandations d'experts pour le Risque d'hyperthermie maligne en anesthésie réanimation SFAR - CRC 12 septembre 2013 SFAR :*

[sfar.org/recommandations-dexperts-pour-le-risque-dhyperthermie-maligne-en-anesthesie-reanimation](http://sfar.org/recommandations-dexperts-pour-le-risque-dhyperthermie-maligne-en-anesthesie-reanimation)

*Malignant hyperthermia: a review - Rosenberg et al*

*Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015.10:93*

<http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0310-1>

*Neuroleptic malignant syndrome.*

*Caroff SN, Mann SC. Med Clin N Amer 1993 ; 77 : 185-200.*

*Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions*

<https://books.google.fr/books>

*Stephan C. Mann, Stanley N. Caroff, Paul E. Keck, Arthur Lazarus*

*American Psychiatric Pub, 20 mai 2008 - 216 pages*

*Acta Anaesthesiol Scand. 1989 Nov;33(8):676-80.*

*The association between the neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia.*

*Adnet PJ, Krivosic-Horber RM,*

*Hyperthermie du syndrome malin des neuroleptiques, du syndrome sérotoninergique, ou liée à l'ecstasy : approche thérapeutique*

*Réanimation 2001 ; 10 : 412-7*

*J. Hanna, V. Danel, P. Saviuc*

[https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0106-Reanimation-Vol10-N4-p412\\_417.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0106-Reanimation-Vol10-N4-p412_417.pdf)

*Malignant Hyperthermia Association of the United States / NMSIS*

[www.nmsis.org](http://www.nmsis.org)

<http://www.mhaus.org/healthcare-professionals/>

## Ces recommandations ont été élaborées par :

### **Pr Renée Krivosic-Horber**

Unité de diagnostic et de recherche sur l'hyperthermie maligne  
Centre des maladies rares neuro-musculaires  
Pôle d'Anesthésie-Réanimation  
Hôpital Roger-Salengro - 59037 Lille Cedex  
Mail : unite.hyperthermiemaligne@chru-lille.fr

## En collaboration avec :

### - La Société française de médecine d'urgence (SFMU)

- **Docteur Gilles Bagou** : anesthésiste-réanimateur urgentiste - SAMU-SMUR de Lyon  
- hôpital Edouard-Herriot - 69437 Lyon Cedex 03

- **Docteur Olivier Ganansia** : commission des référentiels de la SFMU - chef de service des Urgences - Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph - 75014 Paris

- **Docteur Pierre-Geraud Claret** : commission des référentiels de la SFMU - urgences médico-chirurgicales hospitalisation (UMCH) - unité de surveillance - groupe hospitalo universitaire Caremeau - 30029 Nîmes

- **Docteur Christophe Leroy** : médecin urgentiste - hôpital Louis-Mourier - 92700 Colombes

### - L'Agence de biomédecine (ABM)

**Docteurs Olivier Huot et Francine Meckert** : service de Régulation et d'Appui de l'Agence de biomédecine (ABM)

*Date de réalisation : 30/11/2017*