

Les mouvements anormaux iatrogènes

Iatrogenic movement disorders

M. Sœur

Service de Neurologie, H.I.S., Site Molière-Longchamp

RESUME

Cette revue ne se veut pas exhaustive. Partant de la sémiologie clinique, nous passerons en revue les principaux tableaux de mouvements anormaux iatrogènes rencontrés en pratique générale en insistant particulièrement sur ceux qui peuvent être graves, c'est-à-dire soit irréversibles (dits tardifs), soit potentiellement létaux (syndrome malin des neuroleptiques, syndrome sérotoninergique).

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 232-7

ABSTRACT

This does not pretend to be an exhaustive review of iatrogenic movement disorders. We present the main usual clinical presentation of abnormal movement related to drugs exposition with a special mention of the most serious side effects : the irreversible ones (tardives), and those potentially lethals (malignant neuroleptic syndrome and serotonin syndrome).

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 232-7

Key words : iatrogenic, movement disorders, side effects, extrapyramidal

Le tableau reprend la correspondance entre le nom commercial des médicaments cités et la molécule active.

TREMBLEMENTS ET PARKINSONISME

Il est facile de reconnaître un psychotique " neuroleptisé " : son visage est morne, peu mobile, le tronc légèrement voûté, la marche est celle d'un automate, sans souplesse avec une diminution du ballant des bras et parfois un tremblement distal. En un mot, il ressemble à un Parkinson idiopathique. En revanche, le tableau est plus insidieux chez la vieille dame souffrant d'un trouble de l'équilibre, d'une maladie d'écriture et d'un discret tremblement de repos parce qu'elle a pris de l'Agréal® (1) pour éviter des bouffées de chaleur.

Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'induire un Parkinsonisme iatrogène, les plus " durs " sont ceux de première génération, les butyrophénones (Haldol® (2), Buronil® (3)) et les phénothiazines (Dominal® (4), Nozinan® (5)).

L'affinement de la recherche scientifique a permis de sélectionner les sous-types de neurotransmetteurs dopaminergiques et d'agir plus ou moins sélectivement sur les voies psychiques limbiques en respectant relativement les voies motrices striatonigrées. Il n'en reste pas moins que les nouveaux neuroleptiques dits

atypiques (Risperdal® (6), Zyprexa® (7), etc.) peuvent provoquer à un moindre degré un Parkinson iatrogène, les plus dépourvus de ces effets secondaires étant le Seroquel® (8) et l'Abilify® (9).

Il y a lieu de se méfier des neuroleptiques présentés comme antidépresseurs tels que le Déanxit® (10) ou le Dogmatil® (11), et de ne prescrire de médicaments que pour une indication qui leur est réservée, par exemple des personnes déprimées se voient prescrire sans justification de l'Imap® (12) ou du Nozinan® (5), et des insomniaques du Dominal® (4).

Le Pimpéran® (13), le Stugeron® (14), l'Atarax® (15) sont des drogues apparentées aux neuroleptiques. Il est important de souligner dès à présent que sans aucune exception, tous les effets secondaires qui ont été décrits avec les neuroleptiques peuvent également se produire avec les antidépresseurs inhibiteurs du reuptake de la sérotonine SSRI¹. Ils agissent indirectement sur le striatum en y modulant les circuits dopaminergiques et gabaergiques. En ce qui concerne le Parkinsonisme, les symptômes sont habituellement plus discrets qu'avec les neuroleptiques. On se méfiera particulièrement d'un tremblement de repos symétrique à 4-6 Hz sans syndrome akinéto-rigide associé. Comme pour les neuroleptiques, tous n'ont pas la même puissance trémogène, le Seroxat® (16) et le Prozac® (17) étant les plus incriminés mais aucun des autres SSRI n'échappe : Floxyfral® (18), Serlain® (19),

Tableau : Correspondance entre les noms commerciaux des médicaments cités et la molécule active.

(1)	Agréal®	veralipide	(26)	Cordarone®	amidarone	(51)		fluothane
(2)	Haldol®	halopiridol	(27)	Kémadrin®	procyclidine	(52)		xylocaïne
(3)	Buronal®	melpirone	(28)	Tégrétol®	carbamazepine	(53)	Prolopa®	L-Dopa
(4)	Dominal®	prothipendyl	(29)	Maniprex®	lithium	(54)	Sinemet®	L-Dopa
(5)	Nozinan®	levomepromazine	(30)	Artane®	trihexyphenidyle	(55)	Parlodel®	bromocriptine
(6)	Risperdal®	risperidone	(31)	Aurorix®	moclobemide	(56)	Zyban®	bupropion
(7)	Zyprexa®	olanzapine	(32)	Nardelzine®	phenelzine	(57)	Eldepryl®	selegiline
(8)	Seroquel®	quetiapine	(33)	Tofranil®	imipramine	(58)	Azilect®	rasagiline
(9)	Abilify®	aripiprazole	(34)	Anafranil®	clomipramine	(59)	Reductil®	sibutramine
(10)	Déanxit®	dixéran + fluanaxol	(35)	Nortrilen®	nortriptyline	(60)	Tradonal®	tramadol
(11)	Dogmatil®	sulpiride	(36)	Redomex®	amitriptyline	(61)	Zyvocid®	linezolid
(12)	lmap®	fluspirilène	(37)	Risperdal®	risperidone	(62)	Periactin®	cyproheptadine
(13)	Primpéran®	metoclopramide	(38)	Leponex®	clozapine	(63)	Inderal®	propranolol
(14)	Stugeron®	cinnarizine	(39)	Solian®	amisulpiride	(64)	Dantrium®	dantrolène
(15)	Atarax®	hydroxyzine	(40)	Dixarit®	clonidine	(65)		sulpiride
(16)	Seroxat®	paroxétine	(41)	Diphantoïne®	Phénytoïne sodique	(66)	Ciprofloxacine®, etc.	ciprofloxacine
(17)	Prozac®	fluoxétine	(42)	Neurontin®	gabapentine	(67)	Leukeran®	chlorambucil
(18)	Floxyfral®	fluoxamine	(43)	Lamictal®	lamotrigine	(68)		physostigmine
(19)	Serlain®	sertraline	(44)	Durogésic®	fentanyl	(69)	Nitoman®	tetrabénazine
(20)	Cipramil®	citalopram	(45)	Dolantine®	péthidine	(70)	Imitrex®	sumatriptan
(21)	Sipralexa®	escitalopram	(46)	Mephenon®	methadone	(71)	Actifed®	Spéudo-éphédrine
(22)	Efexor®	venlafaxine	(47)	Tienam®	imipénem	(72)	Romilar®	dextrométhorphan
(23)	Rémérgon®	mirtazapine	(48)	Nicotibine®	isoniazide	(73)	Cimétidine®, etc.	cimétidine
(24)	Dépakine®	valproate	(49)	Zovirax®	acicovir	(74)		chlorpromazine
(25)	Adalat®	nifédipine	(50)	Leukeran®	chlorambucil			

Cipramil® (20), Sipralexa® (21), Efexor® (22), Rémérgon® (23), etc.

Citons encore comme principales substances trémogènes la Dépakine® (24), le Maniprex® (29) et les antagonistes calciques (Adalat® (25), etc.). Le cas de la Cordarone® (26) est un peu particulier puisqu'elle peut produire un tremblement par le biais d'une polynévrite ou d'une dysthyroïdie.

A l'arrêt de la médication responsable, le tremblement peut mettre des semaines à régresser.

LES DYSKINESIES

La dyskinésie est un mouvement intermittent, arythmique, ou un spasme plus ou moins continu de muscles. Elle touche préférentiellement la face, la mâchoire, la langue, les muscles du cou, parfois les oculomoteurs. Elle peut être limitée à un groupe musculaire donnant une protrusion de la langue ou des clignements ou des fermetures des paupières, mais

elle peut s'étendre au tronc, aux muscles respiratoires et même aux muscles distaux.

Les dyskinésies les plus fréquentes sont celles induites par les traitements du Parkinson par de la L-Dopa. Il s'agit d'un effet pratiquement inévitable à plus ou moins long terme de traitement, dont la meilleure gestion est du domaine du neurologue.

Les neuroleptiques et les SSRI peuvent provoquer des dyskinésies.

LES DYSTONIES

La dystonie est apparentée à la dyskinésie, mais il s'agit de contractions toniques permanentes. Le prototype est la dystonie aiguë au Primpéran® (13), un phénomène fréquent apparaissant surtout chez l'enfant et chez l'adulte jeune. Les réactions surviennent en général en début de traitement 1 à 3 heures après la dernière prise et parfois même après une prise unique. Ces manifestations spectaculaires, inquiétantes pour

l'entourage, amènent le jeune patient au service des urgences. Il peut s'agir de crises oculogyres, de protrusions de la langue, de difficultés d'articulation et de déglutition, de trismus, de torticolis, et parfois même d'opisthotonos. La crise est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, à l'administration d'une benzodiazépine et si nécessaire d'un anticholinergique (Kémadrin® IV (27)).

De telles crises peuvent apparaître après administration de neuroleptiques et on a même décrit d'occasionnelles dystonies laryngées fatales. Plus rarement, elles peuvent apparaître dans les 3 premiers jours d'un traitement aux SSRI particulièrement avec le Seroxat® (16).

Exceptionnellement, le Tégrétol® (28) et la Diphantoïne® (41) peuvent produire des dystonies.

L'AKATHISIE

L'akathisie est un besoin permanent, gênant, pratiquement douloureux, de bouger, de piétiner et de déambuler. Il s'agit d'un effet secondaire fréquent classique, dose-dépendant des neuroleptiques, survenant jusque dans 20 % des cas.

La physiopathogénie en est mal connue. Il s'agirait d'une perturbation sous-corticale de la balance entre une activité adrénergique excessive et dopaminergique diminuée.

Le Maniprex® (29) peut produire de l'akathisie.

Ce phénomène est également rapporté avec les sérotoninergiques SSRI dans un pourcentage de cas très variable, plus fréquemment avec le Seroxat® (16) et le Prozac® (17). Il serait dans ces cas responsable d'idées suicidaires et particulièrement de suicides en sautant.

Le traitement consiste à arrêter la drogue responsable, administrer des benzodiazépines et si nécessaire un anticholinergique (Artane® (30), Kémadrin® (27)). Les β -bloquants sont également efficaces.

LES MYOCLONIES

La myoclonie est un mouvement extrêmement brusque, comme un choc, d'une fraction de secondes, entraînant une contraction d'un muscle ou d'un groupe de muscles suffisante pour déplacer le membre (myoclonie positive) ou l'absence de contraction d'un muscle dans une posture active (myoclonie négative ou astérixis).

Sauf exceptions, les myoclonies sont arythmiques, asynchrones. Elles peuvent être d'origine corticale ou sous-corticale².

La grande majorité des médicaments susceptibles d'induire des myoclonies sont aussi

potentiellement épiléptogènes (y compris les anti-épileptiques).

Drogues responsables de myoclonies³ :

- Antidépresseurs : lithium, IMAO (Aurorix® (31), Nardelzine® (32)), tricycliques même à taux thérapeutiques (Tofranil® (33), Anafranil® (34), Nortrilen® (35), Redomex® (36)), SSRI (Seroxat® (16), Prozac® (17), Floxyfral® (18), Cipramil® (20), Sipralexa® (21), etc.).
- Tous les neuroleptiques y compris les atypiques (Risperdal® (37), Zyprexa® (7), etc.) et le Leponex® (38), quoique l'action de ce dernier soit un peu particulière : il agit sur les récepteurs dopaminergiques D4, a aussi un effet anticholinergique, subit une autre voie métabolique. Il peut provoquer des effets secondaires moteurs mais il est également utilisé pour en traiter d'autres.
- Substances apparentées aux neuroleptiques (Dogmatil® (11), Sulpiride® (65), Solian® (39), Primpéran® (13)).
- Des anti-épileptiques à taux supratherapeutique (Dépakine® (24), Tégrétol® (28), Diphantoïne® (41), Neurontin® (42), Lamictal® (43)).
- Les opiacés : Durogésic® (44), Dolantine® (45), méthadone.
- Des anti-infectieux : pénicillines, céphalosporines, Ciprofloxacine® (66), Tienam® (47), Nicotibine® (48), Zovirax® (49).
- Des antinéoplasiques : Leukeran® (67).
- Des anesthésiques : Fluothane® (51), Xylocaïne® (52).
- Des produits de contraste iodés.
- Le sevrage en benzodiazépines.
- Les anti-parkinsoniens (Prolopa® (53), Sinemet® (54)) peuvent provoquer des myoclonies le plus souvent chez des patients traités depuis des années et souffrant de dyskinésies et d'hallucinations.

LES CHOREES

Les chorées sont des mouvements arythmiques étendus rapides et irréguliers dans leur vitesse et leur durée, complexes et incoordonnés. Les principaux agents iatrogènes provoquant des chorées sont les pilules contraceptives, les SSRI, le lithium et la L-Dopa.

DYSKINESIES TARDIVES ET DYSTONIES TARDIVES⁴

Il s'agit de deux réactions apparentées de par leur physiopathogénie, leur pronostic et leur traitement, la différence étant leur présentation sémiologique.

Elles sont dites " tardives " parce qu'elles se développent au cours d'un traitement prolongé, ou plus souvent endéans les deux mois après l'arrêt de celui-ci. Par définition, elles doivent persister plus de trois mois après l'arrêt de la médication responsable.

Du point de vue sémiologique, les dyskinésies touchent plutôt les femmes âgées quoique ceci ne se retrouve pas dans toutes les études. Le plus souvent, il s'agit de la classique dyskinésie buccofaciale : mouvements répétitifs de léchage, de mâchonnement,

de protrusion de la langue, mais il peut y avoir des balancements du tronc, une atteinte des muscles respiratoires, parfois même des mouvements distaux.

La dystonie tardive intéresse préférentiellement les hommes jeunes. Elle est beaucoup plus rare que les dyskinésies. Elle affecte les muscles du cou, du tronc, des épaules, provoquant des postures en torticolis, rétrocolis ou opisthotonos.

Le médecin prescripteur est responsable de cette affection redoutable, invalidante, douloureuse, gênante physiquement et socialement et généralement irréversible.

On ne saurait donc assez insister sur le fait d'éviter des traitements inutiles inadéquats ou prolongés injustifiés.

Les drogues responsables sont le plus souvent les neuroleptiques. Les cas les plus extrêmes ont été décrits après trois jours de traitement mais la prévalence augmente de façon linéaire pendant l'exposition au moins pendant les 4-5 premières années.

On donne les incidences cumulées de 5 % après 1 an, 10 % après 2 ans, 15 % après 3 ans et 19 % après 4 ans. Il n'est pas certain que le risque soit lié à la dose. Un patient qui, sous traitement, développe un Parkinson iatrogène est plus à risque de souffrir de dyskinésie ou dystonie tardive. La reconnaissance précoce et l'arrêt du neuroleptique améliorent le pronostic de rémission. C'est la raison pour laquelle il est déconseillé d'administrer d'office un anticholinergique lors d'un traitement neuroleptique comme on le faisait jadis parce qu'on risque de masquer la dyskinésie et de l'aggraver.

On a tenté des " *drug holidays* " pour éviter les dyskinésies. Cette stratégie s'est soldée non seulement par des échecs mais par une augmentation du risque.

La physiopathogénie des dyskinésies et dystonies tardives est une hypersensibilité de dénervation. Au cours de l'exposition au neuroleptique, les récepteurs post-synaptiques dopaminergiques à la fois au niveau des ganglions de la base et du système limbique, ne recevant plus leurs influx dopaminergiques se multiplient. A la levée de cette inhibition, de faibles doses de dopamine provoquent de grands effets moteurs.

Le traitement est toujours décevant ; dans de rares cas, le patient peut guérir après plusieurs mois par simple arrêt du traitement nocif.

Des essais thérapeutiques multiples empiriques ou plus ou moins rationnels sont généralement voués à l'échec :

- Œstrogènes.
- Réintroduction du médicament responsable qui peut entraîner un soulagement transitoire mais ne fait

qu'aggraver la situation à long terme.

- Rétablir la balance des neurotransmissions au niveau des ganglions de la base en agissant sur les autres neurotransmetteurs influençant les circuits dopaminergiques par des agents cholinergiques (physostigmine (68), gabaergiques (Dépakine® (24)), adrénérgiques (Dixarit® (40) inhibiteur alpha 2 central).
- En freinant par *biofeedback* la libération présynaptique de dopamine par de faibles doses d'agonistes dopaminergiques.
- Le plus souvent, on se contente d'essayer de freiner la libération de dopamine présynaptique par du Nitoman® (69) mais ceci provoque du parkinsonisme et de la dépression.
- Le Leponex® (38), neuroleptique atypique qui agit sur d'autres récepteurs dopaminergiques (D4), a donné quelques résultats et il peut servir de relais comme antipsychotique mais il doit être prescrit avec la plus grande prudence en raison de son hématotoxicité.

D'autres substances que des neuroleptiques peuvent être responsables de dyskinésies et dystonies tardives. En principe, ce sont toutes celles citées au chapitre du Parkinsonisme iatrogène.

Une mention spéciale doit être réservée aux SSRI (Seroxat® (16), Prozac® (17), Floxyfral® (18), Cipramil® (20), en raison de leur taux de prescriptions extrêmement élevé.

LE RABBIT SYNDROME

Il s'agit d'un effet tardif des neuroleptiques caractérisé par un mouvement rapide des lèvres et de la mâchoire mais à l'opposé des dyskinésies tardives, ceci répond à l'arrêt du médicament et à la mise sous médication antiparkinsonienne.

AUTRES MOUVEMENTS ANORMAUX " TARDIFS "

Ceux-ci sont plus rares et plutôt du domaine des spécialistes des mouvements anormaux : tous les mouvements aigus liés à l'administration de drogues neurotoxiques ont leur pendant dans le chapitre des mouvements anormaux " tardifs ", tremblements tardifs, akathisie tardive, myoclonies tardives, chorées tardives.

LE SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES^{5,6}

Cette entité potentiellement fatale est connue depuis 30 ans. Elle concerne toutes les tranches d'âges mais touche plutôt les hommes jeunes.

Elle est déclenchée par :

- l'initiation d'un traitement neuroleptique ;
- une augmentation de la dose ;
- ou l'adjonction d'une autre substance majorant l'activité du neuroleptique.

Il n'y a donc aucune relation avec la durée d'exposition mais essentiellement avec la rapidité

d'exposition au médicament.

Les symptômes débutent dans les jours ou les semaines (généralement endéans les 7 jours) après l'exposition à l'agent causal et ils peuvent être favorisés par un exercice physique ou une déshydratation.

Tous les neuroleptiques sont incriminés y compris les atypiques et le Leponex® (38) mais les plus toxiques sont les incisifs comme l'Haldol® (2) ou le Buronil® (3).

De rares cas ont été décrits avec le Primpéran® (13).

Il est important de souligner que l'arrêt brutal d'un traitement antiparkinsonien par de la L-Dopa peut produire le même tableau.

Sémiologiquement, le syndrome malin des neuroleptiques se caractérise par :

- une rigidité musculaire ;
- une hyperthermie ;
- de la confusion ou des troubles de la conscience ;
- une dysfonction autonome : tachycardie, tachypnée, hypo- ou hypertension, transpiration, sialorrhée, incontinence.

Rarement, il y a des crises oculogyres, de l'opisthotonos, de l'épilepsie, un Babinski, une chorée.

La dysfonction autonome peut être le symptôme le plus précoce.

L'hyperthermie par contre n'apparaît pas toujours au départ. C'est pourquoi, on suppose que son origine n'est pas uniquement centrale mais qu'elle pourrait être liée aux contractures musculaires, raison pour laquelle les liens de contention sont déconseillés. Il faut une sédation médicamenteuse.

Les CPK et la myoglobine sérique augmentent, cette dernière étant responsable d'une insuffisance rénale aiguë et de désordres électrolytiques.

La mortalité, estimée à 20 % en 1985, reste élevée de nos jours. Après l'arrêt du neuroleptique responsable, il faut 5 à 10 jours pour que disparaissent les symptômes et jusque 2 à 4 semaines s'il s'agit de neuroleptiques retard. Le patient doit être hospitalisé en réanimation pour surveillance des paramètres cardiorespiratoires, de la balance électrolytique, et de l'insuffisance rénale qui peut nécessiter une dialyse. Les anticholinergiques augmenteraient la température et ne doivent pas être utilisés en première ligne. En cas de contractures importantes et principalement s'il y a une hyperthermie sévère qui peut dépasser 41 °C un traitement médicamenteux doit être essayé. La préférence est donnée aux agonistes dopaminergiques Parlodel® (55) (2,5 à 10 mg 3 x/j) ou à la L-Dopa. La rigidité diminue en quelques heures et les autres symptômes en quelques jours. Les benzodiazépines peuvent aussi aider à diminuer les

contractures. Le Dantrium® (64) n'est plus commercialisé.

Dans la majorité des cas, une fois l'épisode résolu, on peut réintroduire un neuroleptique à condition d'augmenter la dose très lentement et de rester à des doses faibles, ce qui prouve encore qu'il ne s'agit pas d'une réaction idiosyncrasique mais d'un bombardement trop brutal des récepteurs.

LE SYNDROME SEROTONINERGIQUE⁵⁻⁷

Il s'agit ici d'une " *overdose* " en sérotonine.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine SSRI (Seroxat® (16) ; Prozac® (17), Floxyfral® (18), Serlain® (19), Cipramil® (20), Sipraléxa® (21)) sont très largement prescrits. Efexor® (22) et Rémergon® (23) y sont apparentés.

Dans la plupart des cas, le syndrome sérotoninergique apparaît lorsqu'un autre médicament a été administré conjointement ou plus souvent ajouté à un traitement antidépresseur préexistant.

La liste des interférences est longue. Il peut s'agir de médicaments ayant un effet sérotoninergique propre ou d'interférences au niveau du métabolisme hépatique (cytochrome P450). Citons de façon non limitative :

- Antidépresseurs de la même classe ou Anafranil® (34) qui inhibe la recapture de la sérotonine, IMAO, lithium, Zyban® (56) ;
- IMAO sélectifs : Eldepryl® (57), Azilect® (58) ;
- Triptans (Imitrex® (70), ...) ;
- Dextrométorphane (Actifed® (71), Romilar® (72)) ;
- Réductil® (59) ;
- Cimétidine®, etc. (73) ;
- Morphiniques (Dolantine® (45), Tradonal® (60), ...) ;
- Antibiotiques (Zyvoxid® (61)) ;
- Drogues récréatives (amphétamines, cocaïne, ecstasy, LDS) ;
- Plantes (hypericum, ginseng).

Le Primpéran® (13) augmente la demi-vie du Prozac® (17).

Il ne faut pas non plus perdre de vue l'interaction d'un antidépresseur SSRI avec un autre de la même gamme pharmacologique étant donné la longue demi-vie de ceux-ci qui est de 1 à 2 semaines mais de 5 semaines pour le Prozac® (17). Un *wash-out* lors d'un changement de drogue est conseillé.

Les symptômes apparaissent très rapidement, en tous cas dans les 24 heures et dans 60 % des cas dans les 6 heures après l'exposition médicamenteuse.

Sémiologiquement, quoique des algorithmes diagnostiques plus spécifiques mais plus complexes aient été proposés, on posera le diagnostic selon les critères de Radomski qui comportent au moins 4 symptômes majeurs ou 3 majeurs et 2 mineurs parmi les suivants :

- Trouble mental, cognitif ou comportemental :
 - majeurs : confusion, hypomanie, semi-coma, coma ;
 - mineurs : agitation, nervosité, insomnies.
- Atteinte autonome :
 - majeurs : hyperthermie, sudations ;
 - mineurs : tachycardie, tachypnée, diarrhée, dyspnée, hypo- ou hypertension.
- Neurologiques :
 - majeurs : myoclonies, tremblements, frissons, rigidité, hyperréflexie (surtout aux membres inférieurs) ;
 - mineurs : troubles de coordination, mydriase, akathisie.

Un tremblement, de l'akathisie et un clonus sans syndrome extrapyramidal additionnel doivent faire évoquer le diagnostic.

Les symptômes peuvent survenir subitement ou progressivement, de manière concomitante ou séquentielle.

La difficulté est que des symptômes discrets peuvent facilement passer inaperçus ; l'anxiété et l'akathisie étant rapportées à la dépression, on augmente la dose responsable ou on administre par inadvertance une autre drogue interactive pouvant provoquer une détérioration dramatique.

Dans les cas graves, le pronostic vital est en cause. On observe un coma, des crises tonico-cloniques, de la rigidité et une pyrexie pouvant dépasser 40 °C, de la détresse respiratoire et, comme dans le syndrome neuroleptique malin, une élévation de la leucocytose, des CPK et de la myoglobulinurie responsable d'une insuffisance rénale aiguë.

Physiopathogénie

Les neurones sérotoninergiques sont surtout concentrés au niveau du raphe médian allant du mésencéphale au bulbe. La partie supérieure joue un rôle dans les cycles veille/sommeil, l'humeur, les comportements sexuels et alimentaires et la thermorégulation (ils sont aussi impliqués dans la migraine). La partie la plus caudale participe à la nociception et au tonus moteur. Au niveau du système nerveux périphérique, la sérotonine assure le tonus vasculaire et la motricité gastro-intestinale. Ces neurones interagissent avec d'autres neuromédiateurs et particulier adrénérgiques.

Traitement

Généralement, à l'arrêt de la médication responsable, le pronostic est bon et l'amélioration survient dans les 24 heures sauf avec les médicaments ayant une très longue demi-vie. Dans les cas graves, les patients doivent être monitorisés sur le plan des paramètres cardiorespiratoires, électrolytiques et rénaux en réanimation. Il peut être nécessaire, en cas d'hyperthermie, d'intuber, de donner des benzodiazépines et de curariser le patient.

Les traitements médicamenteux conseillés sont des antihistaminiques 5HT_{2A} Périactin® (62) 12 mg en une prise puis 2 mg toutes les 2 heures ou 5HT_{1A} chlorpromazine (74) 50 à 100 mg.

L'Indéral® (63), le Parlodel® (55) et le Dantrium® (64) sont déconseillés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA : Extrapyramidal Symptoms Associated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. CNS Drugs 2000 ; 14 : 367-79
2. Caviness JN, Brown P : Myoclonus : current concepts and recent advances. Lancet Neurol 2004 ; 3 : 598-607
3. Jimenez-Jimenez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M : Drug-Induced Myoclonus. CNS Drugs 2004 ; 18 : 93-104
4. Sompson GM, Pi EH, Sramek JJ : An Update on Tardive Dyskinesia. Hospital and Community Psychiatry 1986 ; 37 : 362-9
5. Guze BH, Baxter LR : Current Concepts Neuroleptic Malignant Syndrome. N Engl J Med 1985 ; 313 : 163-6
6. Folia Pharmacotheapeutica 2008 ; 35 : 10-1
7. Boyer EW, Shannon M : Current Concepts : The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005 ; 352 : 1112-20
8. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D : Serotonin Syndrome : a brief review. Can Med Ass J 2003 ; 168 : 1439-42

Correspondance et tirés à part :

M. SCEUR
H.I.S., Site Molière-Longchamp
Service de Neurologie
Rue Marconi 142
1190 Bruxelles

Travail reçu le 22 avril 2008 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} juillet 2008.