

Syndrome neuroleptique malin atypique : cas clinique

Chantale Beaulne

Résumé

Objectif : Présenter un cas de syndrome neuroleptique malin atypique.

Résumé du cas : MA est un patient de 61 ans ayant présenté une nette détérioration de l'état général peu après avoir commencé la clozapine. Il a été intubé et hydraté. Un diagnostic de syndrome neuroleptique malin a été posé. MA s'est amélioré sur le plan neurologique au cours des quatre jours suivant l'arrêt des antipsychotiques et l'introduction du dantrolène, mais la fièvre a persisté. La bromocriptine a été introduite. La fièvre est tombée environ 12 heures plus tard. Le patient a obtenu son congé des soins intensifs après 25 jours.

Discussion : Plusieurs cas de syndrome neuroleptique malin reliés aux antipsychotiques atypiques sont rapportés dans la documentation médicale. L'arrêt de l'agent causal et l'instauration de mesures de soutien sont au cœur du traitement. Le dantrolène et des agonistes dopaminergiques sont parfois utilisés. L'efficacité de ces derniers n'ayant jamais été démontrée par des études cliniques randomisées, leur utilisation repose sur des cas rapportés et sur les mécanismes possiblement en cause dans le développement du syndrome neuroleptique malin.

Conclusion : MA a probablement été victime d'un syndrome neuroleptique malin relié à la clozapine ou à l'olanzapine. Il a répondu au traitement de soutien auquel on a ajouté le dantrolène et la bromocriptine.

Mots clés : Clozapine, olanzapine, syndrome neuroleptique malin.

Présentation du cas

MA est un homme de 61 ans, ayant les antécédents médicaux suivants : embolies pulmonaires chroniques et syndrome anticardiolipine sous traitement anticoagulant depuis deux mois, hypertension artérielle, obésité (poids de 100 kg) et polyglobulie. Il est suivi en psychiatrie pour une maladie affective bipolaire. Il se présente à l'urgence pour une nette détérioration de l'état général progressant rapidement depuis une semaine, avec difficulté à marcher, étourdissements, fatigue et hyperthermie depuis moins de 48 heures. Il se plaint également d'expectorations colorées. À l'histoire médicamenteuse on note :

Lithium 300 mg le matin et 750 mg au coucher débuté il y a au moins 11 mois;

Acide valproïque 500 mg le matin et 750 mg au coucher débuté il y a 10 mois;

Olanzapine 5 mg au coucher débutée il y a au moins 11 mois;

Clozapine 125 mg au coucher débutée il y a 16 jours à doses croissantes;

ASA 80 mg le matin;

Métoprolol 50 mg deux fois par jour;

Warfarine 5 mg une fois par jour 3/7jours et 7,5 mg une fois par jour 4/7 jours.

D'après sa conjointe, MA n'a utilisé aucun produit naturel ou médicament de vente libre dans les jours précédents. MA n'est pas connu pour abus de drogue. MA est suivi à la clinique externe de psychiatrie et on note au dossier antérieur qu'il lui arrive de prendre des bains chauds.

Une infection est soupçonnée. À l'examen, aucune rigidité n'est notée. L'état de confusion de MA est attribué à la fièvre et à la prise des médicaments psychiatriques. La clozapine est cessée et l'hydratation est débutée. Le bilan comprenant une radiographie pulmonaire, une tomographie cérébrale, une ponction lombaire, une analyse et une culture d'urine de même que des hémocultures s'avère négatif. La lithémie ainsi que le niveau d'acide valproïque sont normaux. Les valeurs de laboratoire ainsi que les signes vitaux pertinents sont présentés au tableau I.

Le patient est admis aux soins intensifs au jour 2. Le lendemain, devant l'absence de foyer d'infection documenté, l'introduction récente de la clozapine, l'altération de l'état de conscience et la perturbation des signes vitaux notée, un diagnostic de syndrome neuroleptique malin atypique est posé. L'olanzapine est alors cessée. MA est intubé pour la protection des voies respiratoires, et le dantrolène 80 mg IV aux 6 heures est débuté. Le tableau II résume la pharmacothérapie reçue au cours de cet épisode de soins.

Au jour 6, la condition du patient est améliorée sur le plan neurologique. Il demeure toutefois fébrile avec une température rectale de 39,2 °C malgré l'utilisation d'un matelas réfrigérant et l'administration régulière d'acétaminophène et de naproxen. Un foyer d'infection n'est toujours pas identifié. Aucune rigidité ou raideur n'est notée. C'est alors que la bromocriptine 2,5 mg *via* levine trois fois par jour est introduite. MA n'est plus fébrile le lendemain matin. Au cours des jours suivants, l'état de MA évolue favorablement et on tente de l'extuber au jour 8. Cette tentative se solde par un échec.

Chantale Beaulne, B. Pharm., M. Sc.,
est pharmacienne au Centre hospitalier Pierre Le Gardeur

Tableau I: Signes vitaux et analyses de laboratoire en fonction des jours d'hospitalisation

Analyses de laboratoire et signes vitaux/jour d'hospitalisation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Urée (2-8 mmol/L)	5,0	5,1	4,8	5,5	5,3	6,7	7,2	6,4	8,1	9,8	9,0	12,2	13,6	12,5	12,5	12,6	12,1	10,0	9,2	14,2	12,9	12,1	9,4	85
Créatinine (65-125 µmol/L)	91	95	101	119	108	114	97	94	113	103	107	96	101	111	103	91	92	93	85	94	86	81	70	75
Na (134-144 mmol/L)	135	140	147	143	147	149	150	148	147	150	152	145	148	153	150	149	147	148	149	149	146	146	150	145
K (3,6-5,1 mmol/L)	3,7	4,1	3,5	4,2	4,0	3,7	3,6	4,4	4,0	4,0	3,9	3,7	3,8	3,6	3,5	3,4	3,3	3,3	3,5	3,5	3,4	3,5	3,3	2,9
Cl (97-108 mmol/L)	103	109	119	115	118	122	123	117	115	114	117	114	115	115	116	118	116	119	121	118	114	117	120	114
Leucocytes (4,4-10,8 X 10 ⁹ cell/L)	15,7	17,6	18,9	17,8	14,8	13,6	14,8	16,2	18,3	22,4	25,7	22,6	22,3	21,3	24,1	22,5	19,8	17,5	22,6	20,4	14,3	10,8	8,5	8,6
Neutrophiles (1,4-6,5 X 10 ⁹ cell/L)	9,6	13,2	16,2	15,0	11,2	9,9	11,2	13,6	14,8	16,8	22,1	19,9	18,7	18,7	20,5	18,0	15,4	14,9	19,0	16,9	11,9	7,8	6,1	5,2
INR (0,8-1,2)	1,6	1,6	1,8																					
CK (40-190 U/L)	78	77	102	328	100	68	35	27	24	19	15	17	20	26	35	56	47	60	68	70	56	54		
Troponine (0-0,05 µg/L)	0,03	0,05																						
AST (22-31 U/L)	25	26																	35					
ALT (7-56 U/L)	27	27																	75					
LD (98-192 U/L)	217	236																						
Ac. Valproïque (350-700 µmol/L)	605																89							
Lithémie (0,5-1,3 mmol/L)	0,7											0,7			0,6		0,3							
Tas (mm Hg) ¹	120	130	130	110	120	120	120	120	150	115	130	120	110	125	110	105	110	110	100	95	115	130	95	
Tad (mm Hg) ²		90	95	85	70	70	80	70	80	90	85	70	70	60	75	60	65	65	80	60	70	60	70	65
Pouls (battements/min)		115	105	85	80	80	75	65	75	85	80	70	70	80	65	70	70	75	105	80	60	70	60	55
RR (respirations./min) ³		46	50	18	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20
Température (°C)		39,1	39,0	37,2	38,5	39,2	38,0	37,5	38,5	38,7	39,3	37,5	37,8	38,8	38,2	37,9	38,3	37,8	38,7	38,0	36,5	36,5	36,3	36,1
Hémocultures	(-)					(-)								(-)					(-)					
Analyses urine						(-)								(-)					(+) ⁴					
Cultures urine						(-)								(-)					(-)					
Cultures expectorations						(+) ⁵								(+) ⁵					(+) ⁵					
Ponction lombaire		(-)																						

¹ Tas - Tension artérielle systolique.

² Tad - Tension artérielle diastolique.

³ RR - Rythme respiratoire.

⁴ Présences de leucocytes.

⁵ *Proteus mirabilis* sensible à ampicilline, céfazoline, ciprofloxacine, triméthoprim/sulfaméthoxazole et aminosides.

Au jour 9, MA est de nouveau fébrile et la leucocytose est à la hausse. Son état est qualifié de stable, par ailleurs. Au jour 10, on note une détérioration de l'état neurologique de MA. D'abondantes sécrétions sont présentes dans le tube endotrachéal. La culture de ces sécrétions est positive pour *Proteus mirabilis*. On suspecte donc qu'une infection respiratoire est à l'origine de la détérioration de l'état général de MA; l'antibiothérapie est débutée. L'hyperthermie est contrôlée avec l'indométhacine.

Au jour 13, l'état de MA s'est à nouveau amélioré et le patient est afebrile. L'indométhacine est cessé. La fièvre reprend le lendemain et un nouveau bilan infectieux est fait. Seule la culture d'expectorations est positive. La fièvre semble être à l'origine de la confusion de MA. On reprend donc l'indométhacine.

Au jour 16, on note l'apparition d'un diabète insipide. Le lithium et l'acide valproïque sont suspectés d'en être la cause et sont cessés. Après une évolution favorable de son état au cours des deux jours suivants, MA redevient fébrile au jour 19. Les deux hypothèses retenues pour l'origine de sa fièvre sont le syndrome neuroleptique malin ou une cause infectieuse. Il demeure fébrile au jour 20. La fièvre tombe finalement au jour 21, MA est bien éveillé et son état neurologique est bon. Il est extubé au jour 23; le jour 24, on considère le syndrome neuroleptique malin comme étant résolu.

Analyse

Le syndrome neuroleptique malin étant considéré comme un diagnostic d'exclusion, on doit exclure les

Tableau II : Traitement pharmacologique reçu lors de l'épisode du syndrome neuroleptique malin

Médicaments/jour d'hospitalisation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Lithium 300 mg QAM + 750 mg QHS	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x								
Acide Valproïque 500 mg QAM + 750 mg QHS	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x								
Olanzapine 5 mg QHS	x																							
Clozapine	x																							
Hydratation	x	x	x	x	x	x	x	x											x	x	x	x	x	x
Eau TID						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dantrolène 80 mg IV Q6H	x	x	x	x	x	x	x	x																
Dantrolène 100 mg Q6H									x	x	x	x	x	x	x	x								
Bromocriptine 2,5 mg TID						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x								
Acétaminophène au besoin si fièvre	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Acétaminophène 1 g QID						x	x	x																
Naproxen 500 mg BID						x	x																	
Indométhacine 50 mg IR BID											x	x	x	x										
Indométhacine 50 mg IR Q12H pm														x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ASA 80 mg DIE	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Warfarine selon calendrier	x																							
Héparine IV selon protocole		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Métoprolol 50 mg BID	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
Métoprolol 25 mg BID																x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lorazépam 1 mg IM Q1H x 2 prn	x																							
Lorazépam 1 mg SC prn		x	x																					
Propofol IV débit variable prn		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					x	x		x	x	x	x		
Midazolam IV débit variable prn			x	x																				
Ranitidine 50 mg IV Q8H	x	x	x	x	x	x													x	x	x	x	x	x
Insuline SC selon échelle										x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ampicilline 1 g IV Q6H										x	x	x	x	x										
Ampicilline 2 g IV Q6H																				x	x	x	x	x
Gentamicine selon pharmacocinétique															x	x	x	x		x	x	x	x	x
Piperacilline/tazobactam 4 g Q6H															x	x	x	x						
Triméthoprim/sulfaméthoxazole DS BID																		x	x	x				
Furosémide IV													x	x	x	x								x
Acétazolamide 250 mg															x									
KCl remplacement selon protocole															x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
KCl 40 meq BID																								x

pathologies ayant une présentation similaire^{1,2}. Dans le cas de MA, une infection d'origine bactérienne a été exclue dès le début. Il n'y avait pas d'histoire de trauma, d'abus de drogue, d'utilisation de médicaments de vente libre, d'anticholinergique ou d'anesthésie générale. La présentation clinique avec une détérioration graduelle, sur environ une semaine, de l'état général avec confusion, hyperthermie, instabilité autonome (tachycardie et pression artérielle élevée malgré la prise de métoprolol et tachy-

pnée) et la survenue de ces symptômes après l'introduction récente de la clozapine sont des éléments qui militent en faveur d'un diagnostic de syndrome neuroleptique malin^{1,2}. Par contre, la rigidité musculaire importante, habituellement considérée comme un élément essentiel au diagnostic de syndrome neuroleptique malin, est absente tout au cours de cet épisode^{1,2}. La hausse de créatine kinase observée au début de l'épisode pourrait s'expliquer au moins en partie par l'administration intramus-

culaire d'une dose de lorazépam. De plus, certains des symptômes présentés par MA pourraient être en fait des effets secondaires de la clozapine : hypotension orthostatique, tachycardie et hyperthermie^{2,3,4}.

L'habitude de MA de prendre des bains chauds pourrait avoir causé un coup de chaleur chez ce patient sous traitement neuroleptique. Par contre, les coups de chaleur mènent en général à une détérioration subite de l'état du patient⁵. Ici, la détérioration s'est produite sur une semaine. Des cas de syndrome neuroleptique malin survenus lors de vagues de chaleur sont également rapportés⁶.

Chez MA, la clozapine semble avoir causé un syndrome neuroleptique malin. On ne peut toutefois exclure la possibilité que l'olanzapine en soit responsable. Une analyse de cas de syndrome neuroleptique malin reliés à des neuroleptiques atypiques a montré que le délai d'apparition du syndrome neuroleptique malin après le début de traitement avec l'antipsychotique ou une modification majeure de ce dernier était assez variable⁷. Les auteurs rapportent un délai moyen de 135 jours (écart type de 321 jours) pour l'olanzapine et de 218 jours (écart type de 628 jours) pour la clozapine⁷. Les cas retenus répondaient aux critères diagnostiques du DSM-IV. Au total, 68 cas ont été analysés (19 avec olanzapine, 23 avec rispéridone, 21 avec clozapine et 5 avec quétiapine). Dans 62 % des cas, le délai d'apparition du syndrome neuroleptique malin était de deux semaines ou moins. La durée moyenne des épisodes analysés était de 9,97 jours (écart type 11,2 jours, médiane 7 jours). Des symptômes extrapyramidaux ont été observés chez 53 (78 %) de ces patients⁷. Les symptômes extrapyramidaux lors de syndrome neuroleptique malin relié aux antipsychotiques conventionnels sont présents dans 95 % des cas ou plus^{7,8}.

Il est intéressant de noter le peu d'effet antipyrétique de l'acétaminophène et du naproxène chez ce patient. Bien que l'utilisation de l'acétaminophène et des anti-inflammatoires non stéroïdiens soit suggérée par certains auteurs, d'autres mentionnent qu'il est peu probable que ces agents soient utiles, la fièvre n'étant pas causée par des agents pyrogènes dans le syndrome neuroleptique malin^{2,8}. Par contre, l'indométhacine a donné de bons résultats au moment où la fièvre semblait causée par l'infection respiratoire. Il est difficile de déterminer l'efficacité du traitement pharmacologique du syndrome neuroleptique malin chez MA. Il ne présentait pas de rigidité musculaire, mais a quand même reçu du dantrolène. Ceci pourrait expliquer que MA n'ait pas développé de rigidité et d'augmentation importante de la créatine kinase. Ferioli et coll. rapportent un cas de syndrome neuroleptique malin atypique chez qui il y avait absence de symptômes extrapyramidaux et un niveau de créatine kinase normal lors de la présentation initiale, mais qui a présenté une augmentation de la créatine kinase (6 300 U/L) au jour 3⁹. La créatine kinase était diminuée (3 600 U/L) 12 heures après le début du dantrolène à 1 mg/kg quatre fois par jour⁹. La normalisation de la température corporelle semble coïncider avec l'introduction de la bromocriptine, mais elle pourrait aussi refléter l'évolution naturelle du syndrome neuroleptique malin⁷⁻¹⁰.

Discussion

Le syndrome neuroleptique malin est un effet secondaire rare, avec une incidence de 0,2 %, mais pouvant avoir des conséquences allant jusqu'au décès^{1,2}. Des cas sont rapportés à la suite de l'utilisation d'antipsychotiques, mais aussi avec le métoclopramide, les antidépresseurs tricycliques, le lithium seul ou en association et lors de l'arrêt brusque d'agents antiparkinsonniens^{1,2,8,11,12}. L'hypothèse d'une réduction de l'activité dopaminergique est le plus souvent retenue^{1,2,8,12}. L'hyperthermie en l'absence d'autre pathologie systémique et la rigidité sont habituellement considérées comme des éléments essentiels au diagnostic du syndrome neuroleptique malin^{1,2,12}. Certains auteurs considèrent aussi l'altération de l'état de conscience et l'instabilité autonome nécessaires au diagnostic tandis que d'autres considèrent ces symptômes comme des éléments souvent associés au syndrome neuroleptique malin^{1,2,8}. La majorité des cas de syndrome neuroleptique malin survient dans les deux semaines suivant l'introduction d'un neuroleptique ou une augmentation rapide de la dose². Une amélioration survient en général deux à quatre jours après l'arrêt du neuroleptique en cause, et la durée moyenne d'un épisode est d'environ deux semaines pour un traitement oral^{2,13}.

Le traitement du syndrome neuroleptique malin repose surtout sur l'arrêt de l'agent en cause et sur des mesures de soutien : hydratation, contrôle de la fièvre, prévention des événements thromboemboliques, intubation et ventilation^{1,2}. Des agents plus spécifiques comme les agonistes dopaminergiques, la bromocriptine entre autres, et le dantrolène sont parfois utilisés, bien que les résultats des rares études portant sur leur efficacité soient contradictoires^{1,2,8,13-15}. Leur utilisation repose plutôt sur des cas rapportés, sur leur activité pharmacologique et sur la physiopathologie présumée du syndrome neuroleptique malin. La bromocriptine pourrait rétablir l'activité dopaminergique et le dantrolène, par son action de relaxation musculaire, pourrait diminuer la rigidité et la production de chaleur générées par l'activité musculaire excessive^{8,14}.

Rosebush et coll. ont mené une étude prospective non randomisée portant sur 20 cas consécutifs s'étant présentés à eux de 1981 à 1987 avec des signes et symptômes compatibles avec le syndrome neuroleptique malin¹³. Dans tous les cas, le(s) neuroleptique(s) a (ont) été cessé(s). Tous ont été hydratés et traités avec des antipyrétiques et des couvertures réfrigérantes. En plus de ces mesures, deux patients ont reçu du dantrolène (240-600 mg/jour), deux de la bromocriptine (7,5-30 mg/jour) et quatre une combinaison de ces deux agents à l'intérieur des 72 heures suivant le diagnostic (groupe traitement). Les deux groupes étaient comparables quant à l'âge, au sexe, à l'utilisation de lithium, à la dose moyenne de neuroleptique dans la semaine précédente et à la gravité du syndrome neuroleptique malin. La comorbidité semblait toutefois plus importante dans le groupe traitement. La durée moyenne de l'épisode a été de 6,8 jours pour le groupe contrôle et de 9,9 jours pour le groupe traitement ($p < 0,01$). Les auteurs mentionnent que les patients du groupe traitement ont subi plus de séquelles ($p < 0,005$). Cette étude n'a porté que sur un très petit

nombre de cas et n'était pas randomisée; il est donc possible que les patients du groupe traitement aient été plus sérieusement malades. Ceci rend les conclusions difficiles.

Rosenberg et coll. ont révisé 67 rapports de cas de syndrome neuroleptique malin¹⁵. L'âge, le sexe, les diagnostics antérieurs, les neuroleptiques impliqués, les signes et symptômes du syndrome neuroleptique malin, le traitement et les temps de réponse et de résolution du syndrome neuroleptique malin sont les variables étudiées. Les mesures non spécifiques ont été utilisées seules chez 11 patients (groupe contrôle). Les autres ont reçu en plus la bromocriptine (22 cas), le dantrolène (14 cas), des benzodiazépines (5 cas), la thérapie électroconvulsive (4 cas), l'amanadine (1 cas) et des combinaisons de ces traitements (9 cas) (groupe traitement). Le temps de réponse moyen a été de 6,8 jours (écart type 2,68 jours) pour le groupe contrôle, de 1,72 jour (écart type 0,55 jour) pour le dantrolène et de 1,03 jour (écart type 1,15 jour) pour la bromocriptine, des différences statistiquement significatives. Les temps de résolution du syndrome neuroleptique malin avec le dantrolène et la bromocriptine étaient également plus courts que dans le groupe contrôle, mais la différence n'était pas significative. Aucun effet secondaire important n'a été signalé avec la bromocriptine et un cas d'hépatotoxicité avec le dantrolène a nécessité l'arrêt du traitement.

Cette étude effectuée à l'aide de cas rapportés comporte un important biais de sélection. Les cas rapportés étaient peut-être plus graves ou ont peut-être particulièrement bien répondu au traitement. Cette étude n'était pas randomisée, les temps de réponse plus courts observés étaient peut-être le fruit du hasard dans le groupe traitement. De plus, dans leur analyse statistique, les auteurs ont exclu un certain nombre de cas sans en préciser les motifs.

Conclusion

Le diagnostic de syndrome neuroleptique malin est un diagnostic d'exclusion. Lors de l'évaluation de ces patients, il est donc primordial d'exclure les autres pathologies se présentant de façon similaire. On connaît assez peu de chose sur la physiopathologie et sur le traitement spécifique du syndrome neuroleptique malin. Les mesures générales de soutien ainsi que l'arrêt du traitement neuroleptique sont à la base du traitement. Des agents plus spécifiques comme la bromocriptine et le dantrolène peuvent être considérés, mais leur efficacité n'a pas été démontrée par des études contrôlées et randomisées. Étant donné la rareté du syndrome neuroleptique malin, il est peu probable que de telles études puissent être menées; la décision d'utiliser ces agents est donc basée sur des cas de patients rapportés dans la documentation médicale.

Pour toute correspondance :

Chantale Beaulne

Pharmacienne

Centre hospitalier Pierre Le Gardeur

911, montée des Pionniers

Lachenaie (Québec) J6V 2H2

Tél : (450) 654-7525, poste 30120

Télé. : (450) 470-2607

Courriel : Chantale.beaulne@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: To present a case of neuroleptic malignant syndrome.

Case summary: MA is a 61 year-old patient that presented with net general deterioration shortly after initiating clozapine. The patient was intubated and hydrated. A diagnosis of neuroleptic malignant syndrome was established. MA's neurological status improved over the 4 days following discontinuation of antipsychotics and the introduction of dantrolene, but the fever persisted. Bromocriptine was also initiated. The fever broke about 12 hours later. The patient was discharged from the intensive care unit after 25 days.

Discussion: Many cases of neuroleptic malignant syndrome have been reported in the medical literature. Treatment is primarily supportive and includes discontinuation of the causative agent. Dantrolene and dopamine agonists are sometimes used. As the efficacy of these has not been demonstrated by randomized clinical studies, their use is based on case reports and on likely mechanisms of development of neuroleptic malignant syndrome.

Conclusion: MA was probably a victim of neuroleptic malignant syndrome secondary to clozapine or olanzapine use. He responded to supportive treatment with the addition of dantrolene and bromocriptine.

Key words: Bromocriptine, clozapine, dantrolene, olanzapine, neuroleptic malignant syndrome.

Références

1. Nicholson D, Chiu W. Neuroleptic malignant syndrome. *Geriatrics* 2004;59:36-40.
2. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q* 2001;72:325-336.
3. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL. Atypical antipsychotic agents: A critical review. *Am J Health-Syst Pharm* 2000;57:238-55.
4. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: A review and critique. *Am J Psychiatry* 1998;155:1113-6.
5. Kerwin RW, Osborne S, Sainz-Fuertes R. Heat stroke in schizophrenia during clozapine treatment: rapid recognition and management. *J Psychopharmacol* 2004;18:121-3.
6. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. The role of external heat load in triggering the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1998;155:1113-6.
7. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:464-70.
8. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Med Clin North Am* 1993;77:477-92.
9. Ferioli V, Manes A, Melloni C, Nanni S, Boncompagni G. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by clozapine and venlafaxine: early brief treatment with dantrolene. *Can J Psychiatry* 2004;49:497-8.
10. Wren P, Frizzell LA, Keltner NL, Wright AV. Biological perspectives: Three potentially fatal adverse effects of psychotropic medications. *Perspect Psychiatr Care* 2003;39:75-81.
11. Karagianis JL, Phillips LC, Hogan KP, LeDrew KK. Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome: two new cases and a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1999;33:623-30.
12. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000;85:129-35.
13. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome: are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry* 1991;159:709-12.
14. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weibhorn R, Wappler F. Dantrolene - A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59:364-73.
15. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy. *Arch Intern Med* 1989;149:1927-31.