

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Syndrome malin des neuroleptiques et paralysie générale

F.M. FOATELLI (1), P. GERNAY (2), I. LIEVENS (3), M. ANSSEAU (4)

**RÉSUMÉ :** Décrit dès 1960 par Jean Delay à propos de l'utilisation de l'halopéridol, le syndrome malin des neuroleptiques demeure relativement rare et mal connu par le corps médical. L'émergence des antipsychotiques atypiques et les mesures de prévention qui se sont généralisées ces dernières années dans les services hospitaliers utilisant les traitements bloquant les récepteurs de la dopamine, n'ont pas modifié son pronostic qui reste potentiellement fatal dans un quart des cas environ. Cet article propose un rappel descriptif de ce syndrome en termes de diagnostics clinique et biologique, mais aussi d'évolution, d'épidémiologie, de diagnostic différentiel et de traitement. Il expose le cas d'un patient atteint de paralysie générale ayant développé un syndrome malin des neuroleptiques, soutenant ainsi l'hypothèse selon laquelle le syndrome malin des neuroleptiques surviendrait préférentiellement chez un sujet présentant des troubles organiques ou métaboliques sous-jacents et apporte des éléments de réflexion concernant les principales intrications médico-psychiatriques, l'utilisation des agents dopaminergiques et la conduite à tenir face à un patient présentant une symptomatologie psychiatrique inaugurale.

**MOTS-CLÉS :** *Syndrome malin – Neuroleptiques – Paralysie générale*

Malgré l'apport indéniable des antipsychotiques atypiques et des mesures de prévention qui se sont généralisées ces dernières années dans les services hospitaliers utilisant les traitements bloquant les récepteurs de la dopamine, le syndrome malin des neuroleptiques reste lié à un pronostic potentiellement fatal dans un quart des cas environ.

Cet article propose un rappel descriptif de ce syndrome relativement rare, mal connu et qui aurait une probable parenté avec l'hyperthermie maligne per-anesthésique, en termes de diagnostic clinique et biologique, mais aussi d'évolution, d'épidémiologie, de diagnostic différentiel et de traitement. Il met également en exergue le risque d'incidence accru chez les sujets porteurs d'une pathologie cérébrale organique en rapportant le cas d'un patient atteint de paralysie générale ayant développé un syndrome malin des neuroleptiques. Il souligne, par ailleurs, la nécessité d'une évaluation organique préalable chez le patient présentant une symptomatologie psychiatrique inaugurale et propose quelques recommandations pour tout praticien amené à prescrire des neuroleptiques ou d'autres agents dopaminergiques.

(1) Assistant, (2) Médecin, Chef de Service, Maître de Stage, Clinique Notre-Dame des Anges, Liège.

(3) Assistante, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(4) Chef de Service, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME AND GENERAL PARALYSIS :  
A CLINICAL CASE

**SUMMARY :** Described in 1960 by Jean Delay in relation to the use of haloperidol, neuroleptic malignant syndrome remains relatively rare, and poorly known by the medical profession.

The emergence of the atypical antipsychotic agents and preventive measures which have become general in recent years in hospital departments using dopamine receptor antagonists has not altered the prognosis, which remains potentially fatal in approximately a quarter of cases. This article proposes a descriptive summary of this syndrome in terms of clinical and biological diagnostics as well as of evolution, epidemiology, differential diagnosis and treatment. It describes the case of a patient affected by general paralysis having developed a neuroleptic malignant syndrome, thus the hypothesis what the neuroleptic malignant syndrome preferentially arises in subjects having underlying organic or metabolic problems and provides food for thought regarding the main medical and psychiatric overlaps, the use of dopaminergic agents and the behaviour to be adopted when dealing with a patient presenting with inaugural psychiatric symptomatology

**KEYWORDS :** *Malignant syndrome – Neuroleptics – General paralysis*

### LE SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

Décrit dès 1960 par Jean Delay, à propos de l'halopéridol (1), le syndrome malin des neuroleptiques associe, chez un patient sous traitement neuroleptique :

- Une hyperthermie inexplicquée et importante (40 – 41° C);
- Des troubles de la conscience ou un changement d'état mental (agitation, stupeur, confusion, coma ...);
- Des symptômes neurologiques extrapyramidaux (rigidité, hypertonie, contractures, tremblements, voire convulsions);
- Des troubles neurovégétatifs (déshydratation massive avec hypersudation, hyper- ou hypotension, tachycardie, hypersialorrhée, incontinence urinaire ...).

### CRITÈRES DE RECHERCHE DU SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES SELON LE DSM-IV (2) (TABLEAU I)

Les signes paracliniques ne sont pas spécifiques (3, 4). Il s'agit d'une augmentation très importante (dans 50 % des cas entre 2.000 et 15.000 UI) de la créatine phosphokinase (CPK sérique), reflet de la rhabdomyolyse due à la contracture des muscles striés, avec souvent un mouvement enzymatique hépatique (élévation de la lactate-déshydrogénase (LDH) et des transaminases).

TABLEAU I : CRITÈRES DE RECHERCHE DU SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES SELON LE DSM-IV

- A. Apparition d'une rigidité musculaire intense et d'une fièvre en relation avec la prise d'un médicament neuroleptique.
- B. Deux ou plus des symptômes suivants :
- Sueurs profuses,
  - Dysphagie,
  - Tremblement,
  - Incontinence,
  - Fluctuations du niveau de conscience allant de la confusion au coma,
  - Mutisme,
  - Tachycardie,
  - Pression artérielle élevée ou labile,
  - Hyperleucocytose,
  - Signes biologiques d'atteinte musculaire (par ex. augmentation des CPK).
- C. Les symptômes des critères A et B ne sont dus ni à une substance (par ex. phencyclidine), ni à une affection neurologique, ni à une autre affection médicale générale (par ex. une encéphalite virale).
- D. Les symptômes des critères A et B ne sont pas mieux expliqués par un trouble mental (par ex. un trouble de l'humeur avec caractéristiques catatoniques).

On peut également observer une hyperleucocytose (supérieure à 15.000 globules blancs/mm<sup>3</sup>) avec polynucléose, des troubles électrolytiques (tels qu'une élévation du calcium sérique et/ou une diminution du phosphore plasmatique), une myoglobulinurie, ainsi qu'une acidose métabolique.

Le syndrome malin des neuroleptiques s'installe généralement peu après l'introduction du traitement ou l'augmentation des posologies (63 % dans la première semaine) (5). Il peut cependant survenir à n'importe quel moment de l'utilisation d'un traitement par neuroleptique (6, 7). Le tableau clinique s'installe généralement dans les quarante-huit heures suivant les premiers symptômes (4). A l'arrêt du traitement, et avec une prise en charge adaptée, il s'amende en dix à quinze jours (8).

L'évolution peut être mortelle en cinq à dix jours par collapsus cardiovasculaire, insuffisance rénale ou troubles du rythme (entre 11 et 25 % des cas, selon les études) (4). Le pronostic à long terme est plutôt favorable, les séquelles étant rares. Elles sont essentiellement d'ordre neurologique, secondaires à une hyperthermie majeure et seraient plus fréquentes chez les patients atteints d'une comorbidité cérébrale organique (8). L'incidence est rare (moins de 0,5 % à 1 % des sujets traités) (4). L'existence d'un syndrome psychiatrique organique est soulignée par de nombreux auteurs comme un facteur de risque important (5, 7-10).

De même, le syndrome malin des neuroleptiques semblerait plus fréquent chez les sujets jeunes (4) et de sexe masculin (8, 11). Une prédisposition génétique est souvent évoquée (7).

D'autres facteurs de risque ont été repérés, comme la polythérapie neuroleptique, l'association lithium-neuroleptiques (4), les patients atteints d'un trouble affectif, l'agitation, la déshydratation, la majoration brutale de la posologie ou encore les patients alcooliques (8). L'existence d'un antécédent de syndrome malin augmente le risque de récurrence à environ 50 % (4). Tous les neuroleptiques sont susceptibles de provoquer un syndrome malin, y compris les antipsychotiques atypiques (8, 12).

Le syndrome malin reste lié à une mortalité importante (entre 11 et 25 % des cas selon les études) (4), qui semblerait étroitement corrélée à l'existence d'une comorbidité organique telle qu'une affection cérébrale (13). Ananth et al. (12) suggèrent que le taux de mortalité pourrait être moins élevé avec les antipsychotiques atypiques qu'avec les neuroleptiques conventionnels, mais cet état de fait pourrait aussi s'expliquer par une détection plus précoce et une prise en charge plus adaptée de ce syndrome depuis quelques années.

La physiopathologie est encore mal élucidée et très controversée malgré les avancées considérables de la neurobiologie (4). Le diagnostic différentiel est souvent peu aisé. Avant de poser un diagnostic de syndrome malin, il faudra effectuer une anamnèse soignée, un examen clinique complet, un bilan biologique, un EEG, un scanner cérébral, une ponction lombaire et une recherche de toxiques afin d'éliminer prioritairement une hyperthermie maligne (qui survient généralement dans un contexte anesthésique où fièvre et rigidité musculaire apparaissent dans les minutes suivant l'administration de succinylcholine ou l'inhalation d'agents halogénés), mais aussi un état infectieux, une affection cérébrale organique, traumatique, vasculaire ou tumorale, une catatonie létale (observable chez le patient schizophrène en dehors de toute prise de neuroleptique) ou un éventuel syndrome anticholinergique ou sérotoninergique (8). La suspicion de syndrome malin impose l'arrêt immédiat des neuroleptiques et le transfert en réanimation est actuellement de règle (4). Le traitement est tout d'abord symptomatique. Il consiste en la rééquilibration hydro-électrolytique du patient, la mise en place de soins antihyperthermiques (vessies de glace, draps humides réfrigérés), une prévention thromboembolique efficace. Une assistance ventilatoire est parfois nécessaire.

En ce qui concerne les traitements pharmacologiques, plusieurs se sont révélés efficaces (4, 5) : le dantrolène (Dantrium<sup>®</sup>) par voie IV (1 à 10 mg/kg/jour) est utilisé dans un but de myorelaxation et paraît particulièrement adapté dans les formes sévères de syndrome malin. Son efficacité

semblerait confirmer l'origine musculaire, périphérique de ce syndrome. Il faut néanmoins tenir compte de son hépatotoxicité à fortes doses (4). Les agonistes dopaminergiques tels que la bromocriptine (Parlodel® : 3 x 5 mg/jour, jusqu'à 60 mg/jour maximum) ou l'amantadine (Mantadix®) sont souvent utilisés par voie orale (4, 14, 15). Le traitement par bromocriptine et dantrolène doit être maintenu jusqu'à ce que la rigidité musculaire et les autres symptômes disparaissent et permettrait d'obtenir une réduction du taux de mortalité de 21 à 10 % (14).

Certains auteurs, comme Caroff et Mann (16) proposent l'électroconvulsivothérapie (ECT) lors d'un échec des traitements pharmacologiques alors que d'autres mettent en avant les risques d'arythmie cardiaque. Compte tenu du risque non négligeable de récurrence, les alternatives thérapeutiques telles que les benzodiazépines (lorazépam), l'ECT ou les thymorégulateurs seront discutées (8, 14).

En général, et avec la mise en place des mesures thérapeutiques précitées, la récupération fonctionnelle se fait en quelques jours, mais des cas plus sévères ont été rapportés où l'évolution s'est faite sur une période de plusieurs mois. Les neuroleptiques à libération prolongée tels que le décanoate d'halopéridol sembleraient particulièrement incriminés (13). Pour certains patients atteints de lourdes pathologies psychiatriques, la réintroduction d'un traitement neuroleptique est parfois inévitable. Dans ce cas, il faudra veiller à respecter un délai de deux semaines après le syndrome malin initial (4). Il est souvent conseillé d'employer une molécule différente, à une posologie la plus faible possible et de façon très prudente, en évitant la voie parentérale et en essayant de diminuer les facteurs de risque reconnus tels que l'agitation ou la déshydratation (8). Les neuroleptiques atypiques sont de plus en plus souvent désignés comme les molécules de choix à réintroduire après un syndrome malin (8). Kampsambelis et al. (4) préconisent l'adjonction à titre prophylactique de bromocriptine (Parlodel®) à des posologies progressivement décroissantes, sur quelques semaines.

## CAS CLINIQUE

Monsieur M. est un patient d'origine belge âgé de 36 ans qui vit à Cesena (Italie) depuis 1998 où il exerce la profession de mécanicien automobile. Divorcé d'une première union, il est en ménage avec une compagne ukrainienne rencontrée en 1999. Il est père de deux enfants en bas âge. On ne relève pas d'antécédents psychiatriques ou médicaux notables.

Au mois de mars 2003, Monsieur M. présente une crise d'épilepsie de type «grand mal», inaugurale. Il est hospitalisé dans le service de neurologie de Cesena où une résonance magnétique nucléaire cérébrale et un électroencéphalogramme sont réalisés et seraient négatifs. Le patient est placé sous traitement anti-épileptique par oxcarbazépine (Trileptal®), à raison de 600 mg 2 fois par jour.

Quelques mois plus tard, en l'absence de récurrence de crise comitiale, la posologie d'oxcarbazépine est progressivement diminuée. Lors de cette diminution, Monsieur M. présente des crises partielles du membre supérieur et du membre inférieur gauches. Une nouvelle résonance magnétique nucléaire cérébrale est alors réalisée et montrerait un œdème au niveau temporal droit.

En novembre 2003, Monsieur M. perd son emploi. Sa compagne se voit dans l'obligation de retourner en Ukraine, afin de légaliser sa situation administrative. Progressivement, le patient développe une ataxie statico-locomotrice entraînant des chutes, une dysarthrie, puis un mutisme. L'entourage de Monsieur M. décrit une perte de force généralisée et ses capacités d'autonomie se réduisent peu à peu.

Début janvier 2004, les premières manifestations psychiatriques apparaissent : Monsieur M. présente à cette époque d'importants troubles du comportement à type d'exaltation thymique et idées délirantes mégalomaniaques (il déclare être depuis peu PDG de la firme automobile Ferrari) et, à la faveur d'une crise clastique survenue au domicile, il doit être hospitalisé en secteur spécialisé. Les médecins psychiatres italiens rapportent plusieurs épisodes délirants à thématique persécutoire et mystico-religieuse, ainsi que des phénomènes hallucinatoires visuels.

Un traitement par rispéridone (Risperdal®) à dose efficace (4 mg/jour) est alors instauré. Sous rispéridone, la somnolence s'aggrave. La posologie est ramenée à 1 ml de Risperdal® solution deux fois par jour et, quelques semaines plus tard, le patient est autorisé à rejoindre son domicile. Devant la récurrence des troubles comportementaux et la persistance de l'apathie, de l'ataxie statico-locomotrice et des troubles arthriques, Monsieur M. est hospitalisé le 8 mars 2004 dans le service de neurologie du CHU de Liège, à la demande de sa mère résidant en Belgique. La sérologie infectieuse montre la présence de syphilis RPR à 128 et de syphilis TPHA à 20.240.

La ponction lombaire objective la présence d'une réaction lymphocytaire (argument en faveur d'une éventuelle paralysie générale chez un patient porteur d'un syndrome démentiel)

(17), une augmentation de la protéinorachie à 822 mg/l avec synthèse locale d'IgG (présente dans environ 70 % des cas de paralysie générale) (17) et on retrouve sur le liquide céphalo-rachidien des anticorps dirigés contre la syphilis RPR à titre de 8 et des anticorps dirigés contre la syphilis de type TPHA à titre de 1280.

Une nouvelle résonance magnétique nucléaire est alors effectuée. L'œdème temporal droit décrit sur les examens réalisés en Italie n'est pas retrouvé. Cependant, on observe la présence d'asymétries d'intensité de signal au niveau des deux hippocampes compatibles avec une gliose mésiale droite. Sur le PET-Scan cérébral, on observe au niveau cortical, une légère diminution d'activité de la région frontale droite et une diminution relative du métabolisme de la région temporale supérieure gauche.

L'examen dermatologique révèle la présence de condylomes de la verge traités par cryothérapie à l'azote liquide (la paralysie générale survient habituellement dix à quinze ans après un chancre syphilitique non traité ou incorrectement traité) (17).

Au vu de ces arguments, un diagnostic de syphilis tertiaire, vraisemblablement au stade de paralysie générale, est porté. Afin d'interrompre l'évolution de la maladie, Monsieur M. a bénéficié de perfusions de ceftriaxone (Rocephine®) à raison de 2 g par jour durant quinze jours.

Au cours de cette hospitalisation, le patient a de nouveau présenté d'importants troubles du comportement sous-tendus par des idées délirantes de persécution ainsi qu'une symptomatologie hallucinatoire visuelle et acoustico-verbale. En vue de diminuer ces manifestations psychiatriques, un traitement par olanzapine (Zyprexa®) à raison de 10 mg deux fois par jour a été instauré.

L'état psychiatrique de Monsieur M. restant cependant instable, il est proposé à la famille de poursuivre l'équilibration du traitement en institut psychiatrique. La famille s'est montrée fermement opposée à toute prise en charge en hôpital psychiatrique et la mère de Monsieur M. a souhaité le reprendre à son domicile le 15 avril 2004.

Le 23 avril 2004, il présente un nouvel épisode d'agitation psychomotrice avec confusion mentale et discours délirant à thématique mégalomaniacale. Il est admis au service des urgences du CHU où il reçoit un comprimé de clotiapine (Etumine®) 40 mg *per os*, une ampoule de clotiapine (Etumine®) 40 mg en IM, une ampoule d'halopéridol (Haldol®) 5 mg en IM et une ampoule d'olanzapine (Zyprexa®) 10 mg en IM. Il est ensuite transféré à la clinique Notre-Dame

des Anges de Liège (Glain) pour une prise en charge psychiatrique.

Dès son arrivée, un traitement par amisulpride (Solian®) 400 mg deux fois par jour, halopéridol solution (2 mg/ml) à raison de 50 gouttes trois fois par jour et chlorazépate dipotassique (Tranxene®) 50 mg, 1 comprimé trois fois par jour est instauré.

Après une nouvelle phase d'agitation de 48 heures, Monsieur M. présente progressivement un état d'obnubilation accompagné de troubles de la déglutition, raison pour laquelle il est réadmis dans le service des urgences du CHU le 30 avril 2004, où le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques est posé sur base d'un syndrome extrapyramidal bilatéral majeur, d'une rigidité axiale, d'une hyperthermie à 38,4° C et d'une augmentation importante des CPK à 2115 u/l.

Monsieur M. est transféré dans le service des soins intensifs où il séjournera du 30 avril au 3 mai 2004. Les neuroleptiques sont stoppés. Monsieur M. bénéficie d'une hydratation IV et d'un traitement par bromocriptine (Parlodol®) à raison de 5 mg 3 fois par jour. Progressivement, son état neurologique s'améliore, la rigidité diminue, la fièvre disparaît et les CPK se normalisent. Le 3 mai 2004, il est de nouveau transféré dans le service de neurologie pour poursuivre sa prise en charge globale.

Dans le service de neurologie, Monsieur M. évolue lentement. Après quelques jours, il recommence à marcher seul, à s'alimenter et à faire sa toilette. Il parle peu. Progressivement, il présente des signes d'agitation, ainsi que des hallucinations visuelles et auditives.

La rispéridone étant le seul neuroleptique que Monsieur M. n'a pas reçu lors de sa phase d'agitation datant du 23 avril 2004, un traitement par Risperdal® est introduit lentement (1,5 mg par jour). De petites doses de clonazépam (Rivotril®) sont également ajoutées à titre sédatif.

Dans la nuit du 21 au 22 mai 2004, le patient présente un nouvel épisode clastique. Suite à cet épisode, les doses de clonazépam sont augmentées (1 mg 4 fois par jour).

Le 8 juin 2004, Monsieur M. est retransféré à la Clinique Notre-Dame des Anges en vue d'assurer le suivi psychiatrique.

Une nouvelle tentative de diminution progressive de la posologie du traitement benzodiazépinique est entreprise dès le mois de juillet. Un testing neuropsychologique est effectué à cette occasion. Il objective une altération majeure et globale des fonctions cognitives supérieures, en particulier en ce qui concerne la mémoire de tra-

vail, la mémoire épisodique, les fonctions instrumentales et exécutives.

Sous Risperdal® 0,5 mg le matin et 1 mg le soir, et Rivotril® 0.5 mg 3 fois par jour, Monsieur M. passe la plupart de son temps à dormir. Il est calme et coopérant, mais rit souvent de façon immotivée et présente toujours des phases de confusion et d'hallucinations visuelles ou auditives (il entend souvent ses enfants lui parler et voit parfois des infirmières en discothèque).

A la demande de sa famille, le patient a été hospitalisé le 16 août 2004 à l'Hôpital Erasme de Bruxelles, afin de procéder à de nouvelles investigations paracliniques.

Aucune amélioration significative de l'état clinique n'a pu être constatée à ce jour.

## DISCUSSION

La paralysie générale présentée dans ce cas clinique correspond à un stade évolué de la maladie neurosyphilitique, qui est devenue fort heureusement rare dans les pays occidentaux depuis l'introduction de la pénicilline.

Il s'agit d'une méningo-encéphalite diffuse retrouvée habituellement chez le sujet de sexe masculin, qui réalise une désintégration progressive des fonctions supérieures conduisant en général à un état démentiel profond et à une déchéance physique. Son début peut être aigu (excitation hypomaniaque, dépression mélancolique ou à forme hypocondriaque, état confusionnel ...) ou plus souvent d'installation insidieuse sur plusieurs mois. Un facteur déclenchant tel qu'un choc psychoaffectif ou une intoxication éthylique aiguë peut être responsable de la décompensation de l'état psychiatrique (17).

Il est très probable qu'un diagnostic posé dès l'apparition des premières manifestations psychiatriques aurait permis d'instaurer un traitement plus précoce, seul garant d'un bon pronostic en cas de syphilis cérébrale.

A travers cette observation, il apparaît donc essentiel que tout patient présentant une symptomatologie psychiatrique inaugurale puisse bénéficier d'un bilan organique complet préalablement à l'instauration d'un traitement par neuroleptiques.

Par ailleurs, tout praticien qui est amené à prescrire des antipsychotiques, qu'ils soient conventionnels ou atypiques, pourrait un jour être confronté à un syndrome malin des neuroleptiques et devrait être informé sur la conduite à tenir face à cette pathologie dont l'évolution reste potentiellement fatale et dont la survenue semblerait étroitement liée à l'existence de troubles

métaboliques ou organiques sous-jacents, comme c'est le cas dans notre observation.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Delay J, Pichot P, Lempierre T et al.— Un neuroleptique majeur non phénotiazinique et non réserpinique, l'halopéridol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psycho*, 1960, **118**, 145-152.
2. DSM-IV.— 4th Ed. Washington DC, American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 1994, 741-742.
3. Harsch HH.— Neuroleptic malignant syndrome : physiological and laboratory findings in a series of nine cases. *J Clin Psychiatry*, 1987, **48**, 328-333.
4. Kapsambelis V, Ginestet D.— Neuroleptiques, Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris, France). *Psychiatrie*, 1997, **37**, 22.
5. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC.— Neuroleptic malignant syndrome. *Adverse Drug Reaction Bulletin*, 2001, **209**, 799-802.
6. Addonizio G, Susman VL, Roth SD.— Neuroleptic malignant syndrome : review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry*, 1987, **22**, 1004-1020.
7. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK.— Neuroleptic malignant syndrome : a review. *Psychiatr Serv*, 1998, **49**, 1163-1172.
8. Durand J, Gallois E, Guedj MJ.— Le syndrome malin des neuroleptiques. *Nervure*, 2004, **6**, 988-4068
9. Viejo LF, Morales V, Punal P, et al.— Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case control study. *Acta Psychiatr Scand*, 2003, **107**, 45-49.
10. Khan M, Farver D.— Recognition, assessment and management of neuroleptic malignant syndrome. *SDJ Med*, 2000, **53**, 395-400.
11. Adityanje E, Aderibigbe YA, Mathews T.— Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol*, 1999, **22**, 151-158.
12. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, et al.— Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65**, 464-470.
13. Shalev A, Hermesh H, Munitz H.— Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*, 1989, **50**, 18-25.
14. Maloteaux J-M, Peuskens J.— *Schizophrénie et autres troubles psychotiques, Manuel de psychopharmacothérapie*, Gent, Academia Press, 2003, 144-146.
15. Azorin JM, Bouchacourt M, Lavergne T, Giudicelli S.— Le syndrome malin des neuroleptiques – Efficacité de la bromocriptine. *Presse Med*, 1984, **13**, 1702.
16. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr.— Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*, 1998, **15**, 378-381.
17. Chkili T, El Alaoui, Faris M, et al.— Manifestations neurologiques et psychiatriques de la syphilis cérébrale, Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris, France). *Psychiatrie*, 1989, **10**, 10.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. F.M. Foatelli, Clinique Notre-Dame des Anges, Rue Emile Vandervelde 67, 4000 Liège, Belgique