TRAVAUX ORIGINAUX

LE SYNDROME EXCITO-MOTEUR PROVOQUÉ PAR LES MÉDICAMENTS NEUROLEPTIQUES

PAR

Jean DELAY, P. DENIKER, A. GREEN et Mlle M. MORDRET

(Paris)

On sait que la chlorpromazine et la réserpine partagent cette curieuse propriété d'engendrer, dans certaines conditions, des syndromes extra-pyramidaux qui sont réversibles. Ces effets semblables, joints à d'autres similitudes d'action des deux médicaments, dont les structures chimiques sont profondément différentes mais dont les indications thérapeutiques sont analogues en psychiatrie, justifient l'appellation commune de « neuroleptiques que nous avons proposée pour les distinguer des sédatifs classiques ainsi que de certains « tranquillisants » aont les caractéristiques sont différentes.

Les troubles d'allure parkinsonienne provoqués par les neuroleptiques — dont l'analogie avec le parkinsonisme post-encéphalitique a été soulignée — sont actuellement bien connus. Par contre, les manifestations excito-motrices — que Pierre Marie opposait au syndrome parkinsonien dans les séquelles d'encéphalite — n'ont pas encore fait l'objet d'une étude d'ensemble. Celle-ci nous a paru intéressante à différents points de vue :

— Des observations récentes relatives à de nouvelles substances neuroleptiques, comme la proclorpérazine, et l'expérimentation prolongée de la chlorpromazine et de la réserpine, permettent d'individualiser plusieurs variétés de symptômes excito-moteurs qui s'opposent dans une certaine mesure aux symptômes akinétiques et parkinsoniens ;

— Le fait le plus important réside sans doute dans la similitude remarquable des effets excito-moteurs des neuroleptiques et de symptômes antérieurement observés dans les suites de la maladie d'Economo : de l'akathisie de Sicard aux états hystéroïdes décrits par les auteurs roumains, tous les syndromes psycho-moteurs post-encéphalitiques peuvent être retrouvés, au moins transitoirement, parmi les effets nerveux secondaires des médicaments neuroleptiques ;

— Ces constatations cliniques apportent des éléments complémentaires permettant de mieux comprendre le mécanisme d'action neuro-physiologique des drogues nouvelles, en même temps qu'elles ouvrent peut-être des perspectives thérapeutiques.

***

Jusqu'à ces derniers temps, il semble que les symptômes excito-moteurs aient été plus ou moins confondus avec les troubles de type parkinsonien dans les descriptions des complications extra-pyramidales causées par les neuroleptiques.

Signalées dès 1953 au Largactil Symposion de Bâle (21), décrites en 1954 par Thiebaux et coll. (42), les manifestations extra-pyramidales de la chlorpromazine ont été surtout mises en lumière par Steck (40), après que des observations analogues aient été rapportées avec l'usage de la réserpine (44). Ces symptômes ont été diversement interprétés : proprement parkinsoniens pour les uns (41), ils sont appelés parkinsonoïdes ou pseudo-parkinsoniens par les autres (18) ; d'autres enfin (23) y voient la combinaison de deux ordres de phénomènes, extra-pyramidaux et catatoniques.

Souvent la symptomatologie reste fruste — l'hypertonie n'apparaissant pas, ou tardivement — et l'aspect akinétique ou bradykinétique existe seul avec perte de l'initiative cinétique, des mouvements automatiques et lenteur des mouvements volontaires. Tous les intermédiaires existent, semble-t-il, entre les aspects psycho-moteurs et les syndromes parkinsoniens, qui souvent leur succèdent ; dans ses travaux sur la maladie d'Economo, J. Lhermitte (29) a déjà décrit des aspects akinétiques sans hypertonie pouvant précéder l'installation d'un parkinsonisme, ou même rester isolés, tous faits semblables à ce que nous avons décrit sous le nom de syndrome de la chlorpromazine (6).

Bien que les auteurs aient noté certaines différences d'action en rapport avec l'usage de la chlorpromazine ou de la réserpine, il ne semble pas qu'ils aient nettement distingué entre phénomènes excito-moteurs et phénomènes proprement parkinsoniens, comme l'avait fait Pierre Marie en montrant la précession des uns sur les autres dans les suites de l'encéphalite. C'est ainsi que la forme akathisique spécialement fréquente au cours des cures réserpiniques, a été rattachée au parkinsonisme, alors que Sicard (37), qui a décrit akathisie et tasikinésie, regardait ces états comme préparkinsoniens aussi bien que parkinsoniens.

Cette distinction n'est pas sans importance si l'on considère que des auteurs comme Steck (41) et Fluegel (15) ont lié l'efficacité thérapeutique des neuroleptiques à l'obtention des signes extra-pyramidaux ; entre les manifestations excito-motrices et les troubles parkinsoniens, il serait intéressant de discerner s'il en est qui sont plus directement en corrélation avec les effets favorables du traitement médicamenteux en psychiatrie.

***

Ainsi dans ce qui va suivre nous envisagerons en premier lieu les différentes variétés de symptômes excito-moteurs provoqués par les neuroleptiques, en deuxième lieu la fréquence de ces divers types selon le médicament utilisé, pour conclure sur les hypothèses neuro-physiologiques et thérapeutiques que l'on peut tirer de ces observations.

Par manifestations excito-motrices nous désignons, comme l'a fait Pierre Marie, les symptômes cliniques observés, sans préjuger de la nature de l'effet physiologique au niveau des centres qui les provoque. Nous éliminerons également du cadre de cet article les complications de type *épileptique* qui peuvent survenir, quoique rarement, au cours des cures neuroleptiques. Contrairement à ce que pensaient les auteurs indiens, la réserpine peut provoquer des crises chez des épileptiques (11) ; la chlorpromazine peut aussi agir comme activant ou comme déclenchant de l'épilepsie, cette action serait en rapport avec le blocage des afférences sensitivo-sensorielles (25) comme dans l'épilepsie morphéique.

Tremblement.

A côté du tremblement parkinsonien typique, rythmique et lent, prédominant aux extrémités, tel qu'on peut le voir dans des syndromes chlorpromaziniques, il y a lieu de distinguer le tremblement de *type physiologique* que nous avons décrit (10) avec la réserpine. Il se rapproche du tremblement de froid ou du tremblement émotionnel, et peut s'accompagner de frissonnement et de claquement des dents. L'examen médical et les émotions peuvent l'augmenter. Autant que les extrémités, il atteint le tronc, la face, les segments proximaux des membres. Il est donc bien différent du précédent. De plus, il peut apparaître précocement avant la constitution de l'hypertonie parkinsonienne.

Un tremblement semblable comparé au « frissonnement » avait été décrit par P. Marie et Mlle Lévy (32) comme un des éléments du syndrome excito-moteur de l'encéphalite qu'ils ont individualisé.

Tous les intermédiaires existent entre ce type de tremblement et les phénomènes myocloniques.

Myoclonies.

Nous avons observé avec la réserpine des secousses musculaires irrégulières, non rythmées, asynchrones, survenant de manière anarchique au niveau des muscles de la face (peauciers, péribuccaux, palpébraux), du cou, des épaules avec secousses de haussement, des muscles fessiers et du quadriceps, le malade tressautant sur la chaise où il est assis.

Avec la chlorpromazine, des myoclonies ont été très rarement signalées (38). Plus fréquentes sont les myoclonies provoquées par la stimulation lumineuse intermittente (26, 2) chez les malades traités par prises orales prolongées. Elles se verraient surtout chez les malades présentant des signes de parkinsonisme.

Parfois l'aspect clinique et électro-encéphalographique est proche du petit mal myoclonique avec polypointes-ondes.

Sursauts.

Chez 3 malades en cure réserpinique présentant tremblements et secousses myocloniques, nous avons observé au cours de l'examen des *phénomènes de sursaut :* brusque secousse en extension du tronc durant quelques secondes.

Chez un premier malade, au sixième jour du traitement à raison de 6 mg par jour, la station debout et la marche déclenchaient le sursaut.

Chez le deuxième — recevant 10 mg de serpasil depuis huit jours — et présentant des secousses myocloniques du quadriceps, nous l'avons déclenché par la recherche du réflexe rotulien.

Chez le troisième, recevant 12 mg depuis dix jours, l'excitation de la plante du pied, le sujet étant assis, détermina l'extension brusque du tronc avec haussement des épaules et rotation de la tête. Nous n'avons pas observé de sursaut au bruit chez ces trois malades.

Peut-être la réaction des extenseurs du tronc dans le sursaut — produite par excitation plantaire ou à la station debout — est-elle à rapprocher des réflexes de soutien extéro et proprioceptifs décrits dans la rigidité décérébrée. Mais nous n'avons pas trouvé chez ces malades les réflexes toniques du cou.

Akathisie et tasikinésie.

Bien connues chez les parkinsoniens, les impatiences et les kinésies paradoxales peuvent être liées à des crampes accompagnant l'hypertonie, mais aussi à un besoin paradoxal de mouvement et impul-

This material was copied at the NLM and may be Subject US Copyright Laws

sion motrice de marche réalisant les accès de *tasikinésie* décrits par Sicard (37) en même temps que l'*akathisie* qui est l'impossibilité de garder la station assise.

Les mêmes phénomènes ont été parfois constatés avec la chlorpromazine et surtout la réserpine (40, 27). Nous avons vu (8) ces malades, figés dans l'immobilité, se lever brusquement, faire quelques pas, aller se rasseoir quelques instants, puis recommencer la même manœuvre à plusieurs reprises. Ces phénomènes étaient particulièrement intenses la nuit, s'accompagnant d'insomnie. Steck note les plaintes réitérées et le caractère « collant » de ces malades qui rappelle la viscosité mentale signalée chez les post-encéphalitiques.

Nous avons d'autre part observé des manifestations de tasikinésie dès les premières semaines du traitement chez des sujets qui ne présentaient pas, ou pas encore, de contracture parkinsonienne, mais chez certains, un tremblement de type physiologique avec secousses myocloniques.

Chez d'autres, la médication a déclenché, en dehors de toute hypertonie ou tremblement, une hyperactivité psycho-motrice qui s'oppose à l'effet sédatif habituel.

— Chez un schizophrène de 26 ans, venant de terminer une cure de Sakel, la réserpine a déclenché, dès les premiers jours du traitement à doses croissantes, un état de surexcitation psycho-motrice avec volubilité, hypermimie, anxiété ; besoin de mouvement. « J'ai besoin de me promener », nous dit le malade. Il n'existait pas de sensations douloureuses dans les membres. Les signes s'accentuèrent avec l'accroissement des doses (jusqu'à 15 mg), et tout cessa à l'arrêt de la médication avec administration de chlorpromazine. Une amélioration rapide du syndrome psychiatrique a suivi.

— Chez une femme de 73 ans, psychose paranoïde ancienne n'extériorisant plus d'hallucinations, se montrant anxieuse au retour d'un séjour dans sa famille, nous constatons le cinquième jour du traitement de chlorpromazine (100 mg par jour *per os*) une extrême versatilité de l'humeur : petits rires bruyants, hypermimie, volubilité, extériorisations d'hallucinations visuelles et cénesthésiques. La troisième semaine (300 mg par jour *per os*), on ne note aucun signe de parkinsonisme, mais un syndrome de tasikinésie : changements de place incessants, décubitus impossible à conserver, volubilité, grimaces, danse, surexcitation. Puis elle devient injurieuse, agressive avec mimique évoquant la colère. De plus elle est insomnique, anorexique, amaigrie. La diminution des doses et l'adjonction d'isothiazine amènent un retour au calme, au sommeil. Les idées délirantes ne sont plus extériorisées, « ce sont les influences mauvaises que j'exprimais ainsi ».

Ces constatations paradoxales, opposées aux effets habituels de la médication, ont également été signalées, en début de traitement et avec de petites doses, par Lehmann (25), Bleuler (1) et Flueget (15), qui ont noté de l'excitation et de l'anxiété.

⁂

L'emploi récent d'un nouveau neuroleptique, la proclorpérazine (6140 RP), nous a permis (9, 12) de mettre l'accent sur d'autres manifestations excito-motrices assez rares avec la chlorpromazine et la réserpine.

Ce produit a en effet la particularité de provoquer — outre des manifestations bradykinétiques et parkinsoniennes survenant parfois avec *localisation unilatérale* après un certain délai et une assez forte dose d'imprégnation médicamenteuse — des manifestations initiales aiguës, transitoires, apparaissant à doses faibles et revêtant soit le type excito-moteur, soit un type akinétique ou parfois akinéto-hypertonique, avec localisation linguo-masticatrice et cervicale assez spéciale et un état d'hypersuggestibilité psycho-motrice, qui les ont fait considérer comme « hystéroïdes ».

Le syndrome cervico-linguo-masticateur.

Ce syndrome est particulièrement fréquent survenant les tout premiers jours du traitement, et Broussolle (4), Mahoudeau et coll. (31), de Gennes et Bricaire (17), Borel et coll. (3) ont également rapporté des cas semblables à ceux que nous avons observés.

— Le *trismus* nous paraît la manifestation la plus fréquente, s'accompagnant de crampes douloureuses, de gêne de la parole et de l'alimentation. Chez 2 malades il s'accompagnait de mouvements de *diduction des mâchoires*. Ce trismus, à propos duquel le diagnostic de tétanos a pu être évoqué (31), apparaît cependant réductible par l'effort volontaire et par la suggestion. Nous verrons plus loin que la plupart des manifestations excito-motrices que nous avons en vue sont remarquablement sensibles à l'action de l'émotion, de la volonté et de la suggestion.

— La *protraction de la langue* dont la rétraction est parfois impossible pendant quelques heures est fréquente. La langue pend plus ou moins en dehors de la cavité buccale. Elle peut être animée de mouvements anormaux : torsion, incurvation, qui peuvent aussi exister sans protraction.

— Des *mouvements des lèvres*, de trémulation, de succion, de museau de carpe, ont aussi été notés.

— Un *torticolis* est presque constamment associé au trismus. Des crampes accompagnent la contracture. La nuque est aussi souvent fixée en extension.

Des manifestations cervico-bucco-linguales précoces identiques à celles de la proclorpérazine ont été rapportées avec la chlorpromazine par Kulenkampff (19) qui en cite 6 observations, les tout premiers jours du traitement (325 mg par jour) avec accès de protrusion de la langue, contractures des masséters, douleur et raideur du cou avec parfois attitude de torticolis ou contracture de la nuque en extension, s'accompagnant d'anxiété. Souvent il existe des crampes abdominales associées.

Eicke (14) note la suggestibilité au cours de ces manifestations. Avec la réserpine nous n'avons pas retrouvé ce syndrome oral.

Le syndrome oral des neuroleptiques apparaît en réalité semblable au syndrome linguo-facio-masticateur que P. Marie et G. Levy (28) avaient isolé dans leur syndrome excito-moteur. Le phénomène de protraction de la langue apparaît relativement rare en neurologie, mais il a été décrit chez des parkinsoniens post-encéphalitiques par A. Thomas (43), par J. Lhermitte (30) et par d'autres (39).

Le syndrome oculaire

Des *crises de fixité du regard* ou des *crises oculogyres* sont relatées avec la proclorpérazine. Elles peuvent s'associer au syndrome précédent. Les globes oculaires sont le plus souvent fixés en élévation.

Les crises oculogyres sont rares avec les autres neuroleptiques; Cargnello (5) en rapporte un cas avec la réserpine et Le Tailleur et coll. (27) avec la chlorpromazine, dans le cadre d'un syndrome parkinsonien.

Avec la réserpine, on observe souvent des fibrillations et myoclonies des muscles peauciers, et surtout des mouvements de spasmes des paupières : soit des clignements palpébraux fréquents, soit des blépharospasmes, soit des trépidations des paupières, que nous avons constatées chez un tiers des malades recevant 10 à 15 mg par jour en recherchant le réflexe de clignement à la menace, ce signe s'opposant à la rareté du clignement des parkinsoniens et survenant indépendamment de tremblement. Ce signe avait également été noté chez les post-encéphalitiques (46).

Le syndrome choréo-athétosique.

Des mouvements choréo-athétosiques ont été signalés avec la proclorpérazine au cours d'accès des premiers jours associant d'autres manifestations :

Chez un malade, mouvements lents de torsion des membres, puis de flexion des poignets et des doigts à droite, et de demi-flexion des jambes, s'accompagnant de contracture de l'hémiface droite avec quasi-fermeture de l'œil droit.

Chez un autre, extension des bras, pronation des avant-bras avec mouvements athétoïdes.

Avec la réserpine, nous avons observé :

La deuxième semaine du traitement (15 mg) chez un schizophrène avec maniérisme, des mouvements lents de torsion de type athétoïde du membre supérieur droit, s'accompagnant de mouvements lents de torsion du cou vers la droite et d'élévation de l'épaule droite. A l'examen neurologique, légère augmentation des réflexes de posture sans roue dentée. Les mouvements anormaux ont disparu à la diminution des doses. Le maniérisme antérieur a persisté.

Fouks et coll. (16) ont rapporté des mouvements choréo-athétosiques avec la réserpine.

Bradycinésies.

Avec la proclorpérazine, nous avons observé chez 2 malades des mouvements lents de grande amplitude rappelant les *chorées salutantes* post-encéphalitiques, et qui rentrent dans le cadre des bradycinésies.

L'un des malades présenta après un mois de traitement (200 mg par jour) des mouvements lents des membres supérieurs alternativement ramenés en avant fléchis, puis derrière le dos en extension. Quelques jours après il était animé d'incessants mouvements du tronc à type de salutations.

L'autre malade présenta dans le décubitus des mouvements de redressement forcé du tronc avec extension des membres supérieurs équivalant à un tic de Salam, mais ce trouble apparut au cours d'une crise d'allure hystériforme sur laquelle nous reviendrons.

Troubles toniques et manifestations hystéroïdes.

Les troubles toniques provoqués par la proclorpérazine peuvent survenir soit par crises, soit de façon plus durable; assez souvent ils sont unilatéraux ou à prédominance unilatérale, ce qui paraît assez spécial à l'action du médicament.

Nous avons déjà signalé le trismus, les spasmes faciaux, le torticolis, le rétrocolis. Nous avons également observé des *dystonies d'attitudes* généralisées et des crises d'opisthotonos qui, partant de la nuque, atteignent le tronc et les membres inférieurs raidis en extension pour réaliser l'attitude en arc de cercle. Ces accès ont été qualifiés d'hystériques par les premiers qui les observèrent (4), tandis que d'autres les rattachaient à la rigidité de décérébration.

Nous avons particulièrement insisté (12) sur la présence d'un *gonflement abdominal* qui est vraisemblablement en rapport avec un spasme du diaphragme, phénomène qui rappelle en tous points le « gros ventre hystérique » ou cathiémophrénose, décrit au cours de la guerre de 1914-1918 comme relevant de la pathologie névropathique. Avec la proclorpérazine, nous avons également observé des *crampes abdominales*, également signalées par Kulenkampff à propos de son syndrome cervico-oral de la chlorpromazine.

Récemment ont été rapportées (22) des dystonies d'attitudes provoquées par la chlorpromazine, parmi lesquelles de véritables plicatures du tronc ou camptocormies, qui furent décrites dans le cadre des névroses de guerre et rattachées tantôt à l'hystérie et tantôt à l'encéphalite.

Crises hystériformes.

Les phénomènes que nous avons précédemment envisagés — tremblement, spasmes de torsion, crises oculaires ou de protraction linguale, bradycinésies de salutation, crises d'opisthotonos — qui peuvent survenir isolément, peuvent aussi s'enchaîner dans le déroulement d'un accès paroxystique qui les fait tour à tour apparaître et disparaître sans ordre logique. Ces accidents n'ont pas manqué d'évoquer l'hystérie pour tous ceux qui les ont observés, d'autant plus qu'ils peuvent être

Thisdocumentwasscanned at the NLM and may be subject to US Copyright Laws

déclenchés par la suggestion, par l'imitation et par les émotions, et qu'ils sont réductibles par la persuasion. Cependant ils disparaissent toujours avec la cessation de la médication.

Il est intéressant de constater que les crises hystériformes provoquées par la proclorpérazine ressemblent en tous points aux « accès paroxystiques hypertoniques » avec déviation de la tête et des yeux, trismus, rétrocolis, opisthotonos et rigidité des membres, décrits en 1925 par Marinesco et ses collaborateurs (34) chez des parkinsoniens post-encéphalitiques. Ceux-ci insistèrent sur leur « manière d'apparaître par accès » et les assimilèrent à une hystérie organique parce qu'ils pouvaient être déclenchés et arrêtés par la suggestion; l'état mental des sujets en crise paraît semblable à celui des malades que nous avons observés, nous y revenons plus loin.

Notons auparavant que Marinesco et coll. (33) ont observé des crises hystériformes identiques dans le cadre d'une maladie familiale d'origine extra-pyramidale; ils en ont décrit les lésions anatomo-pathologiques qui siégeaient notamment au niveau du locus niger et de la substance réticulée.

La proclorpérazine n'est pas à vrai dire le seul médicament neuroleptique susceptible de déclencher des accès hypertoniques hystériformes : Labhardt (20) avait noté le phénomène avec la chlorpromazine, Fouks et coll. (16) l'ont constaté avec l'association chlorpromazine-réserpine, et Flügel nous a dit l'avoir observé avec la réserpine à très hautes doses (25 à 30 mg quotidiens).

Etat mental.

La ressemblance des accès proclorpéraziniques avec les crises hystériques ne se limite pas à l'aspect psycho-moteur. L'état mental qui précède et accompagne les manifestations critiques est très particulier.

La *suggestibilité* y joue un rôle considérable et contribue encore à accentuer l'analogie avec les états névropathiques. C'est ainsi qu'ont été observés des accidents hystériformes déclenchés par la vue d'autres malades en crise, mais seulement chez des sujets en traitement. On a cité (24) des crises déclenchées par l'émotion : chez une malade c'est l'annonce de l'infidélité de son mari qui provoque l'accès.

Précédée d'inquiétude et de tremblement, la crise paroxystique va de pair avec un véritable état second, fait d'angoisse intense avec souffrance inexprimable. Il y a véritablement rétrécissement du champ de la conscience ou obnubilation, le malade étant incapable de s'intéresser à autre chose qu'au déroulement de la crise, et l'on constate souvent un certain puérilisme.

Cependant les spasmes toniques les plus intenses cèdent au moins transitoirement à la persuasion comme à diverses manœuvres psychothérapeutiques. Certains malades prévenus peuvent empêcher le déclenchement de l'accès par la concentration volontaire. Divers médicaments sédatifs ont le pouvoir de faire disparaître définitivement l'accès qui ne se reproduit jamais en dehors du traitement. Cependant on observe de préférence ces troubles sur des terrains neuro-psychiques particuliers : non seulement chez des hystériques avérés qui n'ont point présenté antérieurement d'accidents analogues et n'en présenteront plus après la cessation du traitement, mais encore chez des psychopathes et névropathes chez lesquels existent une sensibilité et une labilité émotionnelles particulières.

Autres symptômes.

L'examen neurologique des malades présentant les troubles excito-moteurs de la proclorpérazine montre une *hyperréflectivité tendineuse* diffuse qui est pour ainsi dire constante. On note également des modifications du tonus et parfois l'*asymétrie du ballant*. Les accès paroxystiques s'accompagnent le plus souvent de *céphalée postérieure*.

Nous n'avons jamais constaté le *signe de Babinski* au cours des crises hystériformes, mais nous l'avons observé de façon indiscutable dans 4 cas (2 fois au cours d'accès cataleptiques) où il était uni- ou bilatéral et pouvait persister plusieurs jours. Il semble donc que la proclorpérazine ne limite pas son action au système extra-pyramidal.

Des *symptômes végétatifs* sont généralement associés aux crises excito-motrices. On a ainsi noté la sudation profuse, la tachycardie, une poussée hypertensive, une fièvre transitoire; ces symptômes qui ont été notés par les auteurs roumains dans le cadre de l' « hystérie organique post-encéphalitique » figurent parmi les stigmates classiques de l'hystérie.

Dans un cas nous avons observé des vomissements, et dans l'autre une rétention d'urine pendant vingt-quatre heures.

Au cours des manifestations hystéroïdes déclenchées par la proclorpérazine, nous avons rencontré des *troubles de la sensibilité* à type d'hypo- ou d'anesthésie.

Chez un malade qui présenta de grands accès hystériformes dont l'observation a été antérieurement rapportée (9), on notait une hémianesthésie droite durant les crises avec absence de saignement à la piqûre.

Dans le cas de mutisme akinétique qui est rapporté plus loin, le malade ne réagissait pas à la piqûre. Il déclara plus tard qu'il ressentait la douleur, mais que toute parole et tout mouvement lui étaient impossibles.

Accès cataleptiques.

A côté des manifestations excito-motrices, nous avons observé des accès de catalepsie sensibles à la suggestion et s'accompagnant parfois d'un syndrome végétatif.

Chez un maniaque chronique, le premier jour du traitement (20 mg en tout), il se constitue en une demi-heure un état akinéto-hypertonique aigu avec mutisme absolu. Toute parole, tout mouvement ou commandement sont impossibles. Parfois le geste est ébauché avec un grand retard mais reste inachevé, avec persévération de l'attitude. Le malade ne peut écrire ni s'exprimer par gestes. Le regard est fixe, plafonnant. La nuque est en extension. Mais si on la fléchit passivement, on met en évidence le signe de l'oreiller psychique. Il existe une plasticité sans roue dentée. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et nous trouvons un Babinski à gauche. Syndrome végétatif : sueurs profuses, tachycardie, hypertension transitoire (23-10, pour une tension habituelle de 15-10), fièvre, rétention d'urine : vingt-quatre heures. L'accès cède progressivement en quarante-huit heures. Le troisième jour, protrusion de la langue, et diduction des mâchoires. Anxiété extrême avec délire de mort durant vingt-quatre heures. Après quelques jours où le malade avait retrouvé son état maniaque habituel, le malade ayant entendu dire devant lui qu'on devait le remettre à un traitement qui l'avait rendu muet, refait spontanément un accès cataleptique analogue avec mutisme et même syndrome végétatif durant vingt-quatre heures.

Chez deux autres malades schizophrènes, nous observons un accès cataleptique très passager le troisième jour du traitement (50 mg par jour). Ces malades se promenant dans la cour sont pris brusquement d'une impossibilité d'avancer et de remuer durant quelques minutes, sans chute. L'un d'eux se remet à avancer quand on lui parle de sa mère, et fait le même jour une crise d'excitation avec théâtralisme, il se roule par terre. Le traitement a été continué chez ces deux malades, sans que l'accès cataleptique se renouvelle. Notons chez l'un, quinze jours après, un torticolis spasmodique transitoire brusquement constitué après une contrariété, et deux semaines plus tard un syndrome bradykinétique, puis des signes de parkinsonisme.

Nous avons observé chez ce dernier malade toutes les transitions entre les différents types de catalepsie : accès transitoire cédant par suggestion, de type hystérique — plus tard catalepsie bradykinétique de type catatonique — puis syndrome extra-pyramidal.

COMPARAISON DES TROUBLES PROVOQUÉS PAR DIVERS MÉDICAMENTS

Si nous comparons les manifestations nerveuses qui peuvent apparaître avec les différents médicaments neuroleptiques, nous aboutissons au schéma suivant :

La *chlorpromazine* donne essentiellement un *syndrome akinétique*, et plus rarement un syndrome parkinsonien qui succède au précédent. Les troubles excito-moteurs sont rares avec ce produit.

La *réserpine* provoque un *syndrome avec intrication* de signes parkinsoniens et de symptômes excito-moteurs, syndrome qui est souvent plus précoce que celui de la chlorpromazine. Insistons sur la fréquence de la tasikinésie réserpinique qui représente un état psycho-moteur.

La *proclorpérazine* a la particularité d'engendrer parfois des troubles à prédominance unilatérale. Elle déclenche assez souvent des manifestations précoces aiguës et fugaces, surtout du *type excito-moteur*, ou parfois akinétique ou akinéto-hypertonique, avec localisation linguo-masticatrice assez spéciale. Nous avons insisté sur la suggestibilité motrice et psychique conférant une allure hystéroïde à bon nombre des tableaux cliniques réalisés. Plus tardivement, on peut observer des syndromes bradykinétiques et parkinsoniens.

Dans la définition que nous avons donnée (7) de l'action des neuroleptiques, nous avons cru devoir faire figurer la propriété qu'ont ces médicaments d'engendrer des syndromes extra-pyramidaux; il serait bon d'ajouter que ceux-ci comprennent les manifestations excito-motrices.

Bien qu'on puisse discuter (13) l'appartenance de la *prométhazine* au groupe des neuroleptiques, on sait que ce produit fut au départ des recherches qui aboutirent à la synthèse de la chlorpromazine, et il est bon de rappeler que des crises d'opisthotonos et des myoclonies ont été observées avec ce médicament.

Les nouvelles phénothiazines neuroleptiques sont d'expérimentation trop récente pour que des syndromes extra-pyramidaux aient pu être observés. Nous avons cependant constaté des syndromes extra-pyramidaux avec l'acépromazine, et nous avons eu connaissance de troubles excito-moteurs dus à la perphénazine.

CARACTÉRISTIQUES GÉNERALES DES MANIFESTATIONS EXCITO-MOTRICES

Nous avons vu que les manifestations excito-motrices observées avec les neuroleptiques sont semblables à celles qui ont été décrites lors des épidémies d'encéphalite et groupées sous le terme de syndrome excito-moteur par Pierre Marie et Gabrielle Lévy.

Nous en retrouvons les mêmes caractéristiques générales.

En ce qui concerne la *date d'apparition*, les mouvements involontaires peuvent apparaître soit isolément, soit au cours d'un syndrome parkinsonien, mais ils le précèdent le plus souvent.

Les *alternances*, le balancement entre excitation et inhibition dans les secteurs moteur et psychique, sont caractéristiques de la physio-pathologie méso-diencéphalique et, pour Sicard, l'automatisme du cerveau moyen explique les alternances d'insomnie et d'hypersomnie, de secousses musculaires et d'inertie, de tasikinésie et de léthargie, ainsi que le contraste de la gêne motrice et des kinésies paradoxales, de dépression et d'excitation psycho-motrice, certaines encéphalites présentant une véritable courbe cyclothymique et cyclokinétique.

Subject US Copyright Laws
This material is copied at the NLM and may be

Actuellement, la connaissance de la double fonction activatrice et inhibitrice des substances réticulées est intéressante pour l'interprétation de ces faits, car on sait que de nombreux travaux, à la suite de ceux de P. Dell, ont montré l'action des neuroleptiques au niveau de ces systèmes.

La *labilité* des manifestations excito-motrices des neuroleptiques et leur relative sensibilité à la suggestion et à la contre-suggestion soulèvent les mêmes problèmes qui ont été discutés à propos de l' « organicité » des manifestations hystériques chez les post-encéphalitiques.

Certes, comme le disait Babinski (36), « couper un accès n'est pas guérir », cependant on doit se souvenir que la suggestibilité et la labilité émotionnelle, composantes essentielles de l'hystérie, font partie de la pathologie méso-diencéphalique.

Le *degré de vigilance* semble intervenir ici comme dans toutes les manifestations extra-pyramidales. Le sommeil fait disparaître les mouvements anormaux, comme parfois l'augmentation de la dose du médicament causal. L'insomnie avec anxiété accompagne les accès excito-moteurs qui sont déclenchés ou aggravés par les émotions. Gabrielle Lévy, dans sa thèse de 1922, signalait le syndrome insomnique et le syndrome hypomaniaque comme accompagnant fréquemment les manifestations motrices.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Doit-on considérer comme des accidents ou effets secondaires pénibles les manifestations excito-motrices qui viennent s'ajouter aux symptômes extra-pyramidaux déjà connus avec l'usage des neuroleptiques ? Nous avons vu que leur fréquence varie avec les médicaments : rares au cours des cures de chlorpromazine où dominent les symptômes akinétiques et bradykinétiques, plus fréquents avec la réserpine qui associe symptômes excito-moteurs et parkinsoniens, ils apparaissent en grand nombre avec un médicament nouveau, la proclorpérazine.

De tels symptômes sont paradoxaux pour des médicaments dont l'action est avant tout sédative, voire paralysante. Cependant on peut constater en psychiatrie que l'action des neuroleptiques ne se ramène pas à créer l'indifférence psychique et l'hypocinésie motrice : les résultats obtenus dans une certaine proportion des cas de schizophrénie portent non seulement sur l'excitation, l'agitation et l'impulsivité, mais aussi sur une amélioration du contact, de l'apragmatisme, de l'hypothymie.

Notre expérience prolongée de la chlorpromazine et de la réserpine, et notre expérimentation des neuroleptiques nouveaux nous conduisent à des indications nuancées selon les formes de schizophrénie : dans les formes agitées et délirantes, la chlorpromazine est essayée la première ; dans les formes avec adynamie et indifférence, nous préférons nous adresser d'abord à la réserpine ou à tout autre produit susceptible de déclencher des manifestations excito-motrices.

Nous avons vu que des auteurs comme Flügel ou Steck cherchaient à provoquer systématiquement les syndromes parkinsoniens pour obtenir le plein effet thérapeutique des cures neuroleptiques. Il était logique de se demander si le parkinsonisme seul est utilisable ou si les syndromes excito-moteurs artificiellement provoqués peuvent avoir des applications thérapeutiques. Des observations récentes faites avec la proclorpérazine nous ont montré qu'on pouvait obtenir de très rapides améliorations psychiatriques à la suite d'accidents excito-moteurs provoqués par le médicament.

On sait que, malgré l'étendue de leurs indications dans notre discipline, les médications neuroleptiques sont loin d'être efficaces dans tous les cas. Les groupes nosologiques qui apparaissent les moins influencés sont notamment les mélancolies endogènes et les formes hypothymiques de la schizophrénie. Or dans ces dernières nous avons vu qu'on obtient souvent de meilleurs résultats à l'aide des médicaments qui provoquent le plus de troubles excito-moteurs. Avec la découverte de nouveaux médicaments comportant de plus en plus d'effet excito-moteur, il est possible qu'on puisse agir sur les cas psychiatriques qui échappaient jusqu'ici à l'action de la chimiothérapie. A l'ère des tranquillisants verra-t-on bientôt succéder celle des drogues excito-motrices engendrant des « crises » thérapeutiques ?

RESUME

Sous le titre de syndrome excito-moteur provoqué par les neuroleptiques, sont rassemblés divers symptômes dont certains avaient déjà été notés avec la réserpine plus fréquemment qu'avec la chlorpromazine ; l'utilisation de la proclorpérazine permet de les observer avec une fréquence et une variété remarquables, parfois de façon unilatérale.

La notion la plus importante consiste dans la similitude extrême des manifestations dues aux médicaments avec les troubles décrits dans les suites de l'encéphalite léthargique. S'ajoutant aux phénomènes d'akinétisme et de parkinsonisme déjà étudiés au cours des cures neuroleptiques, ces faits viennent compléter le parallèle entre l'action des drogues, qui est transitoire, et les effets des localisations du virus de la maladie d'Economo.

Ainsi la clinique apporte-t-elle un élément supplémentaire pour comprendre le mécanisme d'action neuro-physiologique des médicaments nouveaux, en même temps qu'elle ouvre des perspectives thérapeutiques : il est possible en effet que les manifestations excito-motrices déclenchées par les neuroleptiques, notamment celles qui surviennent par crises, fournissent des résultats thérapeutiques différents des effets habituels, essentiellement sédatifs, qui étaient jusqu'ici recherchés avec ces substances en neuro-psychiatrie.

(Travail de la Clinique des maladies mentales et de l'encéphale, 1, rue Cabanis, Paris, et de l'Hôpital psychiatrique de Perray-Vaucluse.)

BIBLIOGRAPHIE

(1) Bleuler, M. : Comparaison entre les effets de la chlorpromazine et la réserpine en psychiatrie. Colloque Intern. sur les neuroleptiques, Octobre 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, 34-38. — (2) Bonnet, H. : Chlorpromazine et modifications de l'électro-encéphalogramme chez les malades mentaux. Corrélations cliniques. Colloque Intern. sur les Neuroleptiques, Octobre 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, 558-576. — (3) Borel, Coiffier, B. et Dechosal, F. : Essais thérapeutiques avec deux dérivés des phénothiazines, le 4632 RP (mopazine) et le 6140 RP (stémétil). *Ann. Méd. Psychol.*, 1957, **1**, n° 3, 526-529. — (4) Broussolle, P. et Dubor, P. : Premier bilan des effets cliniques d'un nouveau neuroleptique. Cong. des Alién. et Neurol. de langue française, Bordeaux, 30 Août-4 Septembre 1956, *Comptes Rendus* (à paraître), Masson, éd., Paris. — (5) Cargnello, D. : La terapia reserpinica nelle schizofrenia croniche. Sympos. sulla reserpina e cloropromazina, Octobre 1955, *Comptes Rendus*, 247-263. — (6) Delay, J. et Deniker, P. : 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. 50e Congrès des Alién. et Neurol. de langue française, Luxembourg 21-27 Juillet 1952, *Comptes Rendus*, 503-513. — (7) Delay, J. et Deniker, P. : Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. Rapport au Symposium Intern. sur les médicaments psychotropes, Milan, 9-11 Mai 1957 (à paraître). — (8) Delay, J., Deniker, P., Bourguignon, A. et Lemperière, Mlle Th. : Complications d'allure extra-pyramidale au cours des traitements par la chlorpromazine et le serpasil. Colloque Intern. sur les Neuroleptiques, Octobre 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, 793-798. — (9) Delay, J., Deniker, P., Fourment, J., Green, A. et Ropert, Mme M. : Nouveaux types d'accidents nerveux dus à un médicament neuroleptique, la proclorpérazine. *Ann. Méd. Psychol.*, 1957, **1**, n° 3, 510-513. — (10) Delay, J., Deniker, P., Tardieu, Y. et Lemperière, Mlle Th. : Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine, alcaloïde nouveau de la *Rauwolfia serpentina*. 52e Congrès des Alién. et Neurol. de langue française, Liège, 19-25 Juillet 1954, *Comptes Rendus*, 836-841. — (11) Delay, J., Deniker, P., Tardieu, Y. et Lemperière, Mlle Th. : Médicaments et cures « neuroleptiques » en thérapeutique psychiatrique. Premiers essais de la réserpine, comparaison avec les effets de la chlorpromazine. *La Presse Médicale*, 4 Mai 1955, **63**, n° 32, 663-665. — (12) Delay, J., Deniker, P. et Thuillier, J. : Similitude des accidents nerveux de la proclorpérazine avec certains troubles post-encéphalitiques (avec présentation de documents audio-visuels). *Ann. Méd. Psychol.*, 1957, **1**, n° 3, 506-510. — (13) Deniker, P. : Hibernothérapies et médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. *Rapport au 2e Cong. Intern. de Psychiatrie, Zurich*, 1-7 Septembre 1957 (à paraître). — (14) Eicke, W. J. : Ein eigentümliches Syndrom im oralem Bereich bei Megaphenapplikation. *Der Nervenarzt*, 1956, **27**, 418. — (15) Fluegel, F. : Thérapeutique par médication neuroleptique obtenue en réalisant systématiquement des états parkinsoniformes. Colloque Intern. sur les Neuroleptiques, Octobre 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, 790-792. — (16) Fouks, L., Lainé, Dariotis, Foucault et Bailly : Les effets secondaires du serpasil. 53e Congrès des Alién. et Neurol. de langue française, Nice 1956, *Comptes Rendus*, 339-348. — (17) De Gennes, L. et Bricaire, H. : Les accidents nerveux d'un nouvel antiémétique (6140 RP). *La Presse Médicale*, Mars 1957, **65**, n° 22, 499. — (18) Hoff, H. : Avantages et désavantages du traitement par la chlorpromazine et par le serpasil. Colloque Intern. sur les neuroleptiques, Octobre 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, 52-58. — (19) Kulenkampff, C. et Tarnow, G. : Ein eingentümliches Syndrom im oralem Bereich bei Megaphenapplikation. *Nervenarzt*, 1956, **4**, 178. — (20) Labhardt, F. : Technik, Nebenerscheinungen und Komplikationen der Largactiltherapie. Largactil Symposion, Basel, 28 Novembre 1953, *Schweiz. Arc. f. Neurol. und Psych.*, 1954, **73**, nos 1-2, 309-338. — (21) Largactil Symposion in der Psychiatrischen Universitatsklinik Basel, 28 Novembre 1953, *C. R. Schweiz. Archiv. für Neurologie und Psychiatrie*, 1954, **73**, nos 1-2, 288-369. — (22) Lassalle, P., Garrigues, A., Plas, R. et Maury-Lascoux, J. : Dystonie d'attitude chez des malades traités par la chlorpromazine. *Ann. Méd. Psychol.*, Mai 1957, **1**, no 5, 919-922. — (23) Launay, J. et Despature, M. : Syndromes psycho-moteurs et syndromes extrapyramidaux au cours des traitements prolongés par la chlorpromazine. *Ann. Méd. Psychol.*, Juillet 1956, **114**, 2, 2, 340-344. — (24) Lecomte, G., Certoux, A. et Garrabe, J. : Efficacité de la proclorpérazine à doses modérées dans les états d'excitation. *Ann. Méd. Psychol.*, Mai 1957, **115**, **1**, n° 5, 922. — (25) Lehmann, H. E. : A dynamic concept of the action of chlorpromazine at physiological and psychological levels. Colloque Intern. sur les Neuroleptiques, Octobre 1955, *Encéphale*, numéro spécial, 813-818. — (26) Leroy, C. et Sigwald, J. : Les myoclonies et épilepsies apparaissant chez certains malades au cours de l'administration de la chlorpromazine. Colloque Intern. sur les Neuroleptiques, Octobre 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, 604-609. — (27) Lemaire, M., Morin, J. et Demay, J. : Syndromes d'allure extrapyramidale. Crises oculogyres et chlorpromazine. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, **1**, n° 4, 639-645. — (28) Lévy, G. : Manifestations tardives de l'encéphalite épidémique. *Thèse de Paris*, 1922. — (29) Lhermitte, J. : Les formes prolongées de l'encéphalite épidémique. Forme akinétique. Forme akinéto-hypertonique. Formes psychiatriques prolongées. *Journal Médical Français*, Avril 1923. — (30) Lhermitte, J. et Kyriaco, N. : Protraction de la langue par spasme dans l'encéphalite prolongée. *Revue Neurologique*, 1928, **1**, 182-187. — (31) Mahoudeau, D., Dubrisay, J. et Corcket, F. : Syndrome pseudo-tétanique transitoire consécutif à l'absorption d'un dérivé de la phénothiazine. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1957, nos 4-5-6, 123-127. — (32) Marie, P. et Lévy, G. : Le syndrome excito-moteur de l'encéphalite épidémique. *Revue Neurologique*, 1920, **6**, 513. — (33) Marinesco, G. et Draganesco, S. : Forme nouvelle de maladie familiale d'origine extrapyramidale caractérisée par des crises paroxystiques d'hypertonie. Ses rapports avec l'hystérie. *Revue Neurologique*, 1929, **1**, 275. — (34) Marinesco, G., Radovici, A. et Draganesco, S. : Accès paroxystiques hypertoniques de déviation conjuguée de la tête et des yeux au cours du parkinsonisme post-encéphalitique. *Revue Neurologique*, 1925, **1**, 148-149. — (35) Mordret, M. Y. : Contribution à l'étude des syndromes extrapyramidaux et psychomoteurs engendrés par les médicaments neuroleptiques. *Thèse de Paris*, 1957. — (36) Radovici, A. : L'hystérie et les états hystéroïdes organiques. *Revue Neurologique*, 1930, **1**, 1164-1173. — (37) Sicard, A. : Akathisie et tasikinésie. *La Presse Médicale*, 1923, **23**, 265. — (38) Sigwald, J. : Myoclonies rythmées, bilatérales, symétriques, subaiguës. Action suspensive par chlorpromazine. *Revue Neurologique*, 1955, 2. — (39) Sigwald, J. et Piot : Les dyskinésies de la langue. Etude clinique de 17 cas de mouvements anormaux de la langue et des muscles péribuccaux de nature post-encéphalitique. *Semaine des Hôpitaux*, 2 Février 1953, 373-380. — (40) Steck, H. : Le syndrome extrapyramidal et diencéphalique au cours des traitements au largactil et au serpasil. *Ann. Méd. Psychol.*, Décembre 1954, **2**, no 5, 737-743. — (41) Steck, H. : Le syndrome extrapyramidal dans les cures de chlorpromazine et serpasil. La symptomatologie clinique et son rôle thérapeutique. Colloque Intern. sur les Neuroleptiques, Octobre 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, 77-743. — (42) Thiébaux, M., Thiébaux, R., Boyer, R., Leborgne, F. et Kiffel, M. : Note sur l'apparition de troubles extrapyramidaux au cours du traitement par le 4560 RP. Réunion psychiatr. Strasbourg-Nancy, 3 Avril 1954, *Ann. Méd. Psychol.*, Mai 1954, **1**, no 5, 732. — (43) Thomas, A. et Jumentie : Syndrome parkinsonien à début brusque associé à des mouvements involontaires de la langue. *Revue Neurologique*, 1921, **1**, 447. — (44) Weber, E. : Ein Rauwolfiaalkaloid in der Psychiatrie : seine Wirkung Sähnlichkeit mit chlorpromazin. *J. Suisse Méd.*, 21 Août 1954, **84**, n° 34, 968-970. — (45) Zambianchi, A. et Declich, M. : Caratteristiche elettromiografiche del tremore nella sindrome extrapiramidale da reserpina. Sympos. sulla Reserpina e Cloropromazina, Octobre 1955, *Comptes Rendus*, 408-412. — (46) Zylberblast-Zand, Mme : Réflexe oculo-palpébral chez parkinsonien post-encéphalitique. *Revue Neurologique*, 1923, **1**, 102.

Subject US Copyright Laws