

## Syndrome sérotoninergique et interactions médicamenteuses

### Introduction

Les effets indésirables médicamenteux liés à un excès de sérotonine, comme ceux observés lors d'un syndrome sérotoninergique, sont décrits depuis les années 1960. La multiplication des traitements modulant le système sérotoninergique (troubles de l'humeur, anxiété, douleur, migraine, appétit, toux, vomissements, sommeil, ...) accentue la probabilité d'une interaction avec ce système ainsi que la survenue de syndromes sérotoninergiques. Cette revue en fait la synthèse et offre une table permettant d'anticiper les interactions médicamenteuses potentielles susceptibles d'induire un syndrome sérotoninergique.

### Aperçu du système sérotoninergique

La sérotonine est un transmetteur qui intervient dans de nombreux systèmes, tant au niveau périphérique dans la vasoconstriction, l'agrégation plaquettaire, la contraction utérine, le péristaltisme intestinal ou la bronchoconstriction, qu'au niveau du système nerveux central où elle est impliquée dans l'attention, l'humeur, la perception de la douleur, le contrôle moteur, la fonction cardiorespiratoire, la température, le sommeil, l'appétit et la fonction sexuelle. Ne pouvant franchir la barrière hémato-encéphalique, la sérotonine est produite dans le système nerveux central à partir du tryptophane qui y accède.

Les plus grandes quantités de sérotonine sont retrouvées dans les cellules entérochromaffines des muqueuses gastriques et intestinales et dans les plaquettes qui l'accumulent par pompage depuis le plasma. Au niveau du système nerveux central, la sérotonine s'accumule dans des vésicules prêtes à être relâchées dans l'espace synaptique. Les récepteurs présynaptiques offrent une contre-régulation alors que les récepteurs postsynaptiques contri-

buent à la dépolarisation des axones en direction du cortex, du thalamus et de la moelle épinière. La sérotonine est retirée de la fente synaptique par des pompes de recapture puis est soit stockée à nouveau dans des vésicules, soit dégradée par la monoamine oxydase (MAO) mitochondriale. La MAO-A métabolise préférentiellement la sérotonine alors que la MAO-B métabolise en priorité les catécholamines (figure 1).

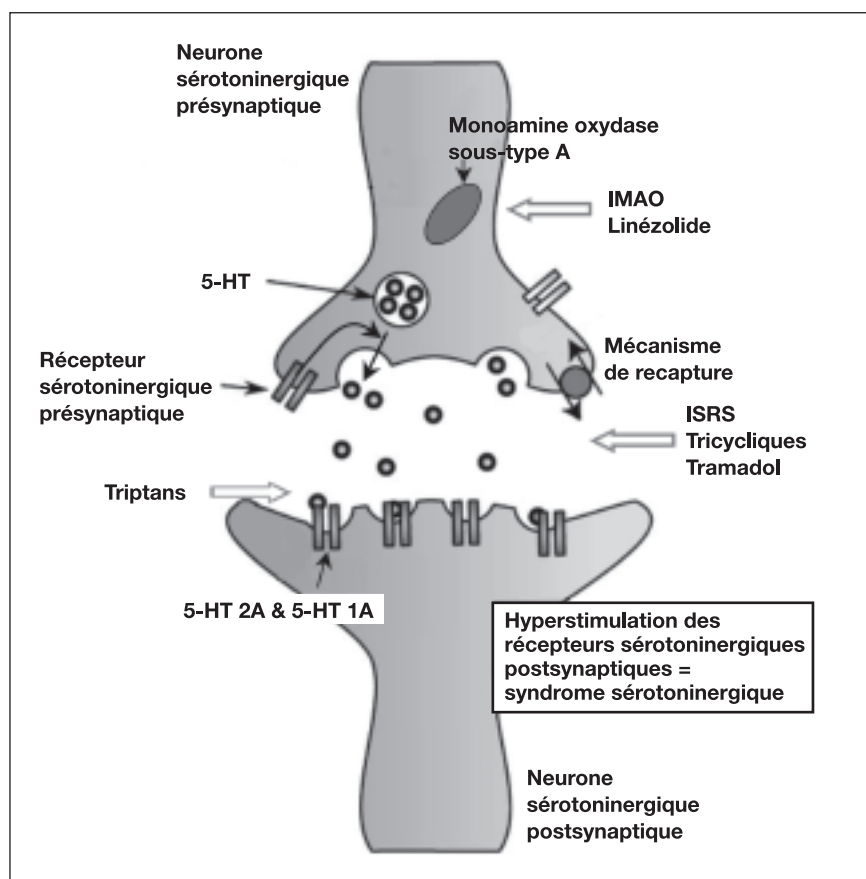


Figure 1 : Sérotonine et influence de certains médicaments.

Le système sérotoninergique comprend un grand nombre de récepteurs et de sous-types de tous les systèmes de neurotransmetteurs (5HT 1 à 7, ainsi que de multiples sous-types). Une hyperactivité des récepteurs 5HT1A joue un rôle dans la pathophysiologie de la dépression alors que leur hypoactivité est impliquée dans l'anxiété. Un excès de stimulation postsynaptique des récepteurs 5HT1A et/ou 5HT2 est à la base du syndrome sérotoninergique. Leur activation produit typiquement des mouvements répétitifs de mâchonnement et léchage, des myoclonies, une hyper-réflexie, ainsi qu'une variation du tonus vasomoteur et du status mental. L'activation des récepteurs 5HT2 contribue à un changement cognitivo-comportemental.

### Evolution du concept clinique de « syndrome sérotoninergique »

Plusieurs décès inexplicables ont été décrits depuis les années 1960 mais la revue des symptômes énoncés à l'époque se rapprochait du « syndrome sérotoninergique » tel que décrit pour la première fois en 1991 par Sternbach.<sup>1</sup> Il regroupe alors 3 critères (tableau 1).

Les manifestations neuromusculaires sont les plus fréquentes (50%) puis l'altération mentale (40%), alors que la dystonie neurovégétative est plus rare avec des diarrhées au premier plan.<sup>2</sup> Le développement des

symptômes est dans la règle rapide et dépend de la dose.

Dès 1993, il est apparu nécessaire de distinguer les divers degrés de gravité, depuis les formes légères à subaiguës jusqu'au syndrome sérotoninergique aigu, sévère et potentiellement mortel (par coagulation intravasculaire disséminée, leucopénie, thrombocytopénie, crises tonico-cloniques, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, insuffisance rénale, rigidité musculaire avec hypoventilation et pneumonie d'aspiration, « Multiple Organ Failure », ...). Un score de sévérité a été développé en 1997<sup>3</sup>. Il distingue les formes légères, qui peuvent être prévenues, d'une évolution sévère et permet donc de mieux séparer les « réactions sérotoninergiques » pour les formes légères (manifestation la plus fréquente) des « syndromes sérotoninergiques » pour les formes sévères (événement rare).

Ce score comprend 9 items auxquels sont attribués des grades de 0 (absent) à 3 (sévere) : désordre de l'orientation (sous forme de confusion, hypomanie et incoordination), agitation, myoclonies, hyperréflexie, tremor, vertiges, fièvre, transpiration et diarrhées. Un syndrome sérotoninergique est avéré pour un score égal ou supérieur à 7.<sup>3</sup>

La notion de « toxicité sérotoninergique » a récemment émergé. L'équipe de toxicologie clinique du Pr Whyte a documenté en 20 ans plus de 2000 cas de surdosage de substances à activité sérotoninergique, dont 473 sous monothéra-

pie par un agoniste sérotoninergique, qui ont fait l'objet d'une étude conduisant à une définition opérationnelle de la toxicité sérotoninergique. Au final, 70 cas de toxicité sérotoninergique pure ont été trouvés. Pour les auteurs, la présence d'un seul des critères mentionnés dans le tableau 2 suffit à établir le diagnostic de toxicité sérotoninergique en cas de prise concomitante d'une substance sérotoninergique connue.<sup>4</sup>

**Tableau 2: Critères de toxicité sérotoninergique de Hunter.**

1. Clonus spontané
2. Tous type de clonus + agitation ou transpiration
3. Tremor + hyperréflexie
4. Hypertonie + température > 38° C + clonus oculaire ou clonus inducible

La présence d'un clonus est prépondérante par rapport aux critères précédents. Ces nouveaux critères se sont imposés du fait de leur simplicité comme de leurs meilleures sensibilité (84% vs 75%) et spécificité (97% vs 96%). Il semble qu'il y ait corrélation entre l'évolution défavorable et la présence d'une hyperthermie au moment du diagnostic.

### Diagnostiques différentiels : syndrome malin des neuroleptiques et sevrage alcoolique ou médicamenteux

Myoclonies, clonus et hyperréflexie sont les principales différences par rapport à d'autres syndromes mais ils peuvent être masqués par une rigidité musculaire. En comparaison, le syndrome malin des neuroleptiques est d'apparition lente et associe une bradykinésie à un syndrome extrapyramidal. Le delirium anticholinergique ne présente classiquement ni transpiration ni clonus.

**Tableau 1: Les trois critères d'un syndrome sérotoninergique selon Sternbach.**

1. Au moins 3 des 11 symptômes suivants : atteinte mentale (confusion, agitation, hypomanie), anomalies neuromusculaires (myoclonus, hyperréflexie, tremor, incoordination) et une dystonie neurovégétative (diarrhées, frissons, fièvre, transpiration)
2. Absence d'autre étiologie (exemple : infection, trouble métabolique, intoxication ou sevrage abrupt)
3. Aucun traitement neuroleptique avant la survenue des symptômes, afin d'exclure un syndrome malin des neuroleptiques

## Traitement du syndrome sérotoninergique

L'arrêt de la médication sérotoninergique amène une rémission en 24 heures pour 70% des patients alors qu'une intubation reste nécessaire chez 25% d'entre eux.<sup>2</sup>

Les benzodiazépines sont utilisées en première intention afin de diminuer les myoclonies et la rigidité musculaire, donc le risque de rhabdomyolyse, ainsi que pour contrôler une agitation ou une crise d'épilepsie imminente. Les  $\beta$ -bloquants actifs sur les récepteurs 5HT<sub>1A</sub> également (propranolol, pindolol) peuvent soulager les complications neuromusculaires et neurovégétatives (hypertension artérielle, tachycardie) mais ne peuvent être utilisés en cas d'hypotension ou d'instabilité du système nerveux autonome. L'ajout d'antagonistes sérotoninergiques non sélectifs peut s'avérer utile (exemple : cyproheptadine, 8-30 mg per os sur 24 h, bolus de 12 mg puis 2 mg/2 h, 30 mg bloquant 85-95% des récepteurs 5HT<sub>2</sub> cérébraux). Certains auteurs suggèrent 50 à 100 mg de chlorpromazine intramusculaire,<sup>5</sup> sachant toutefois que ceux-ci abaissent le seuil épileptogène.

## Mécanismes d'action et exemples de médicaments impliqués dans le syndrome sérotoninergique (tableau 3)

Toute augmentation de la transmission sérotoninergique peut conduire à ce syndrome.

Au niveau de la synapse, 7 mécanismes sont envisageables :

- synthèse augmentée de sérotonine (apport exagéré de tryptophane, retiré du marché) ;
- libération synaptique de sérotonine augmentée ;

Tableau 3: Mécanismes d'action de médicaments impliqués dans le syndrome sérotoninergique.

<b>Synthèse de 5-HT</b>	L-tryptophan. 5-hydroxytryptophan
<b>Libération de 5-HT</b>	Amphétamines et dérivés (dexamphétamine, métamphétamine, fenfluramine, dexfenfluramine, phentéramine, MDMA [ecstasy]). Cocaïne. Réserpine. Lévodopa. IMAOs (linézolide*, sélégiline, moclobémide)
<b>Inhibition de la recapture de la 5-HT</b>	ISRSs (citalopram, escitalopram*, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline). Trazodone. Venlafaxine. Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline*, trimipramine*). Bupropion. Opiacés (dextrométhorphan, méthadone*, tramadol, péthidine*). Sibutramine. Cocaïne. Millepertuis. Amphétamine et dérivés
<b>Inhibition du métabolisme 5-HT</b>	IMAO A et B (linézolide*, isoniazide, sélégiline, moclobémide). Millepertuis
<b>Stimulation du récepteur postsynaptique</b>	Buspirone. Agonistes 5HT <sub>1</sub> (élétriptan*, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan). Lithium. Carbamazépine.

\* Substances rajoutées par analogie de classe. Adapté de la référence<sup>5</sup>

- inhibition de la recapture de la sérotonine ;
- inhibition du métabolisme de la sérotonine ;
- stimulation des récepteurs de la sérotonine ;
- hypersensibilité des récepteurs postsynaptiques (lithium) ;
- activité dopaminergique diminuée, balance sérotonine/dopamine modifiée (antidépresseurs).

## Syndrome sérotoninergique survenant lors de monothérapie: importance des facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (tableau 4)

Des syndromes sérotoninergiques ont été décrits lors de surdosage d'une monothérapie. Des prédispositions génétiques peuvent conduire à une élimination ralentie de certains antidépresseurs. Ainsi, administrée à un dosage habituel, la paroxétine, substrat et puissante inhibitrice du cytochrome 2D6, peut voir sa concentration plasmatique dépasser la marge thé-

rapeutique lors de modification du fonctionnement du CYP2D6.<sup>7</sup>

La fréquence de survenue des syndromes sérotoninergiques et leur association avec les différents médicaments est difficile à estimer en l'absence d'étude épidémiologique prospective appropriée et l'identification de molécules qui seraient plus à risque n'est actuellement pas envisageable. La venlafaxine est l'antidépresseur le plus souvent impliqué dans la survenue de syndromes sérotoninergiques, suivie à fréquence égale par les IMAO et les ISRS, puis viennent les tricycliques (incidence dix fois moindre avec la clomipramine comparée aux ISRS)<sup>8</sup> et finalement la mirtazapine et les amphétamines.

## Syndrome sérotoninergique lors d'associations médicamenteuses

Peu de médicaments sont capables d'en provoquer à eux seuls. Les syndromes sérotoninergiques sont le plus souvent mentionnés dans la littérature lors d'associations médicamenteuses, avec une interaction d'origine pharmacodynamique

Tableau 4: Substances associées à des cas publiés de toxicité ou de syndrome sérotoninergiques\*

<b>IMAO</b>	Linézolide, moclobémide, sélégiline
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>	Amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine
<b>Autres antidépresseurs</b>	Lithium, maprotiline, miansérine, millepertuis, mirtazapine, trazodone, venlafaxine
<b>ISRS</b>	Citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
<b>Triptans</b>	Elétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
<b>Antiépileptiques</b>	Carbamazépine (avec ISRS chez l'humain et avec lamotrigine chez le rat), valproate (avec venlafaxine et lithium)
<b>Dérivés de l'ergot</b>	Dihydroergotamine, ergotamine
<b>Antiémétiques</b>	Métoclopramide, ondansétron (pas d'interaction avec ce dernier selon <sup>10</sup> , cas décrits avec mirtazapine et fentanyl)
<b>Antiparkinsoniens</b>	Bromocriptine, cabergoline, pergolide
<b>Tranquillisant</b>	Buspirone
<b>Neuroleptiques</b>	Clozapine, halopéridol, olanzapine, rispéridone, quétiapine (interaction avec tricycliques et ISRS, sertraline dans une moindre mesure)
<b>Opiacés</b>	Les opioïdes de la série des phénylpipéridines (péthidine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, rémifentanil), le dextrométhorphan, le tramadol, la méthadone et l'oxycodone ont été associés à des syndromes sérotoninergiques, soit à haute dose, soit en association avec des IMAO ou des ISRS. Aucune association entre le syndrome sérotoninergique et morphine, codéine, buprénorphine, hydromorphone n'est actuellement démontrée
<b>Divers</b>	Bupropion, isoniazide (connu avec la tyramine alimentaire, risque théorique avec les sérotoninergiques), sibutramine, clarithromycine avec fluoxétine ou paroxétine, ritaline (risque théorique avec les IMAO)
<b>Abus de substances</b>	Ecstasy-MDMA, lysergic acid diethylamide (LSD), cocaïne, amphétamines

\* Recherche par terme MeSH « serotonin syndrome », en répertoriant tous les syndromes sérotoninergiques imputables à une substance médicamenteuse sur PubMed de 1967 à juillet 2007.

Combinaison avec la liste de substances obtenues sur Lexi-comp interact<sup>10</sup> sous le terme « Serotonin Modulators Interacting Members », et la liste de l'article 5. La liste finale est ensuite réduite aux substances disponibles sur le marché helvétique. Un risque théorique existe avec les substances connues pour moduler le système sérotoninergique telles que l'isoniazide ou la ritaline même si elles ne sont pas recensées actuellement par ce programme d'interaction.

lorsque deux substances concourent pour accroître les quantités de sérotonine, ou pharmacocinétique lorsque l'une inhibe l'élimination de l'autre et conduit à son accumulation. Dans cette dernière situation, les cytochromes P450 sont une cible prépondérante, en particulier le CYP2D6 dans la mesure où il dégrade nombre de substances ayant une action sérotoninergique. Ainsi, l'élimination ralentie de substrats du CYP2D6 tels les ISRS ou les tricycliques à l'ajout de la rispéridone, par exemple, peut conduire à des excès d'antidépresseurs. L'agitation croissante manifestée par le patient suite au développement d'une réaction sérotoninergique pourrait motiver l'augmentation des doses de rispé-

ridone, avec pour conséquence potentielle l'aggravation du syndrome sérotoninergique.

Les ISRS, eux-même inhibiteurs du CYP2D6, peuvent augmenter la concentration plasmatique des substrats du CYP2D6 tels que les antidépresseurs tricycliques, certains analgésiques comme le tramadol ou certains antitussifs comme le dextrométhorphan et peuvent aboutir à un syndrome sérotoninergique.

Rappelons que l'association d'un IMAO et d'un antidépresseur tricyclique ou d'un ISRS est contre-indiquée pour la dépression réfractaire, contexte dans lequel des décès ont été rapportés (en cas d'absolue nécessité, une telle combinaison nécessite impérativement une introduction progressive à pe-

tites doses et un monitoring rapproché par des experts).<sup>9</sup>

D'autre part, il convient d'observer des périodes libres de tout médicament lors de changement de traitement. Par exemple, la monoamine oxydase (MAO) a besoin de 2 semaines pour se régénérer à 50% après usage d'un IMAO irréversible. Il y a donc risque de syndrome sérotoninergique si un traitement sérotoninergique est introduit durant ce laps de temps.

Voir carte insérée: interactions à risque de provoquer un syndrome sérotoninergique<sup>10</sup> (risque théorique ou vérifié).

### Références :

1. Sternbach. Am J Psychiatry 1991;148:705.
2. Mills. Am Fam Phys 1995;52:1475.2
3. Hegerl. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1998;248:96.
4. Dunkley. Q J Med 2003;96:635.2.
5. Jaunay. Presse Med 2001;30:1695.
6. Ener. Pain Med 2003;1:63. PMID: 12873279.
7. Sato. Mayo Clin Proc. 2004;79:1444. PMID: 15544025.
8. Adapté de psychotropic.com, Serotonin Syndrome: ISRSs compared 10.07.2001. Gillman PK, « Psychopharmacology Update Notes ».
9. Gilman. CNS Drug Rev 2004;10:83. PMID: 15046013.
10. Lexi-Interact, Lexi-Comp On-Line 2005.
11. Gill. Ann Emerg Med 1999;33:457.

La rédaction remercie le Dr Yann Le Cordroch de sa contribution à ce numéro  
Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules

**Rédacteur responsable :** Dr. J. DESMEULES – E-mail: [Jules.Desmeules@hcuge.ch](mailto:Jules.Desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction :** Prof. J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de pharmacologie et toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de médecine interne de réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDA, Clinique de médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de gérontopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction :** Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements :** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.  
Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - Email: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)  
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 50,-, étranger FS 84.- (étudiants et assistants: FS 45.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2006 – Genève

