



HAL
open science

La toxicité sérotoninergique en 2022, du nouveau pour le pharmacien ?

Imane Khiter

► **To cite this version:**

Imane Khiter. La toxicité sérotoninergique en 2022, du nouveau pour le pharmacien?. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04227372

HAL Id: dumas-04227372

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04227372v1>

Submitted on 3 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2023

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 janvier 2023

par

KHITER Imane

Née le 05 septembre 1997 à Beauvais

**La toxicité sérotoninergique en 2022, du nouveau
pour le pharmacien ?**

Président du jury : Vaugeois Jean-Marie, Professeur des Universités

Membre du jury : Gargala Gilles, MCU-PH

Membre du jury : Guiakora Blaise, Docteur en pharmacie

Membre du jury : Massy Nathalie, Praticien hospitalier au centre de pharmacovigilance de Rouen

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent
donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse.
Ces opinions sont propres à leurs auteurs »**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Loïc FAVENNEC

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation
MédicaleMr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la
reproduction Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de
l'image Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de
RéadaptationMr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

Mme Marie-Laure **WELTER**

HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Me Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie

Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
Mme Cécile GUERARD-DETUNQ	Pharmacie officinale
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacologie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hilam BENJELLOUN	Mycologie
M. Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Nicolas VAUTRIN	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT

M. Abdelmounaim MOUHAJIR	Informatique Bio-informatique
--------------------------	-------------------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mr Jonathan **BRETON** (med)

Nutrition

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR

1079) Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm

1076) Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage,

orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO**

Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX	1
TABLE DES FIGURES	2
1 Introduction	3
1.1 Définition, concept de la toxicité sérotoninergique	3
1.2 Epidémiologie.....	4
2 Revue de la littérature	6
2.1 Sérotonine.....	6
2.2 Physiopathologie et mécanismes moléculaires.....	7
2.3 Pharmacologie de la sérotonine et toxicité cellulaire.....	11
2.4 Critères diagnostiques et échelles cliniques.....	13
3 Matériel et méthodes	18
3.1 Identification des patients et examens des dossiers	18
4 Résultats	37
4.1 Caractéristiques générales des cas	37
4.2 Signes et symptômes : spectre de gravité.....	40
4.3 Circonstances de survenue	50
4.4 Délai de survenue.....	51
4.5 Evolution	51
4.6 Exposition aux médicaments présentant des propriétés potentiellement sérotoninergiques	52
4.7 Molécules incriminées et mécanismes d'action	54
4.8 Résumé des tableaux.....	55
5 Discussion	56

6	Conclusion	83
7	Références bibliographiques	85

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique proposés par Sternbach en 1991 (Chassot et al. 2012)

Tableau 2. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique révisés par Radomski et coll., en 2000 (Chassot et al. 2012)

Tableau 3. Règles décisionnelles pour le diagnostic du syndrome sérotoninergique établies par Dunkley et coll., en 2003 (Chassot et al. 2012)

Tableau 4. Cas de toxicité sérotoninergique remplissant les critères diagnostiques établis par Sternbach, Radomski et/ou Hunter parmi les 21 cas annoncés à la pharmacovigilance de Rouen

Tableau 5. Cas de toxicité sérotoninergique remplissant partiellement les critères diagnostiques établis par Sternbach, Radomski et Hunter parmi les 21 cas annoncés à la pharmacovigilance de Rouen

Tableau 6. Signes et symptômes de toxicité sérotoninergique notifiés dans les 21 cas annoncés à la pharmacovigilance de Rouen

Tableau 7. Symptômes notifiés dans les cas de toxicité sérotoninergique de la base de données de pharmacovigilance de Rouen

Tableau 8. Signes et symptômes associés au TOP 3 des médicaments les plus fréquemment rencontrés lors d'une toxicité sérotoninergique enregistrée dans la base de pharmacovigilance du CHU de Rouen

Tableau 9. Circonstances de survenue d'une toxicité sérotoninergique lors de monothérapie et d'association d'agents sérotoninergiques dans les 21 cas annoncés à la pharmacovigilance de Rouen

Tableau 10. Médicaments associés au développement de la toxicité sérotoninergique, classés en fonction de leur mécanisme d'action (Jurek et al. 2019), (Scotton et al. 2019), (Bijl 2004)

Tableau 11. Critères diagnostiques établis par Sternbach, Radomski et/ou Hunter en fonction des cas de toxicité sérotoninergique du CHU de Rouen

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Rôle physiologique de la sérotonine chez l'homme (David et Gardier 2016)

Figure 2. Représentation schématique des différents lieux de synthèse de la sérotonine chez l'homme (David et Gardier 2016)

Figure 3. Récepteurs sérotoninergiques (La Lettre du Pharmacologue / N° 1 mars 2017)

Figure 4. Physiologie de la sérotonine (Foong et al. 2018)

Figure 5. Nombre de cas de toxicité sérotoninergique annoncés à Rouen entre 1980 et 2022 par tranches d'âge et par sexe

Figure 6. Répartition des cas graves de toxicité sérotoninergique annoncés à Rouen entre 1980 et 2022

Figure 7. Top 5 des classes médicamenteuses les plus impliquées dans la survenue d'une toxicité sérotoninergique annoncés à Rouen

Figure 8. Médicaments les plus impliqués dans la survenue d'une toxicité sérotoninergique annoncés à Rouen

1 Introduction

1.1 Définition, concept de la toxicité sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique également appelé toxicité sérotoninergique, est un toxidrome médicamenteux potentiellement mortel associé à une augmentation de l'activité sérotoninergique dans le système nerveux périphérique et central (Scotton et al. 2019). La survenue de ce toxidrome sérotoninergique résulte de l'utilisation de substances pro-sérotoninergiques ou manipulant le système sérotoninergique, utilisées couramment en pratique clinique dans des pathologies comme les troubles de l'humeur, l'anxiété, l'agressivité, les troubles obsessionnels-compulsifs, les douleurs, la migraine, la toux, les vomissements, les troubles de l'appétit, le surpoids ou l'obésité, les troubles du sommeil ou le sevrage tabagique (Spreux-Varoquaux 2013).

Il s'agit d'une condition généralement induite par la consommation de médicaments antidépresseurs. En effet, comme le nombre de patients souffrant de troubles dépressifs majeurs recevant un médicament augmente, il en va de même pour la population à risque de souffrir de toxicité sérotoninergique (Francescangeli et al. 2019).

Le syndrome sérotoninergique est souvent décrit comme une triade clinique de changements d'état mental, d'hyperactivité autonome et d'anomalies neuromusculaires, mais tous ces éléments ne sont pas systématiquement présents chez tous les patients atteints de ce trouble (Boyer et Shannon 2005).

Évoqué pour la première fois en 1960 par Oates et Sjoerdsma, le syndrome sérotoninergique a depuis été décrit dans de nombreuses situations et avec diverses molécules causales (Jurek et al. 2019). En 1992, Insel et ses collègues ont documenté pour la première fois les symptômes toxiques produits par un excès de sérotonine dans les systèmes nerveux central et périphérique et l'ont baptisé syndrome sérotoninergique (Talton 2020).

Compte tenu de la centralité de l'excès de sérotonine dans la précipitation de la maladie, le terme « toxicité sérotoninergique » a été préconisé par certains au lieu de « syndrome sérotoninergique » afin de décrire plus précisément la physiopathologie de la maladie.

Un syndrome est un ensemble de signes et de symptômes caractérisant un groupe de patients, qu'il y ait ou non un mécanisme clair (Chiew et Buckley 2022). Tandis que le terme « toxicité » précise qu'il s'agit d'une forme d'empoisonnement, tout comme la toxicité du lithium est une forme d'empoisonnement (Talton 2020). Autrement dit, les symptômes résultent des effets toxiques d'un excès de sérotonine (Francescangeli et al. 2019).

Le concept récent de toxicité sérotoninergique met l'accent sur le fait qu'il ne s'agit pas d'une réaction idiopathique (Spreux-Varoquaux 2013). C'est une conséquence prévisible de l'agonisme sérotoninergique excessif des récepteurs du système nerveux central et des récepteurs sérotoninergiques périphériques (Boyer et Shannon 2005).

Cependant, la littérature est pleine de centaines d'exemples de "syndrome sérotoninergique" basés sur des signes et des symptômes non spécifiques dans des scénarios où il n'y a aucune augmentation substantielle de la sérotonine synaptique. Il existe également des rapports sur un ou deux effets secondaires non spécifiques de ces agents (par exemple, tremblements ou anxiété) étiquetés comme toxicité de la sérotonine sans aucune autre caractéristique. Si un patient présente des signes et des symptômes cohérents avec un toxidrome sérotoninergique après avoir pris un médicament mais que le médicament n'augmente pas la sérotonine, il ne peut pas avoir de toxicité sérotoninergique d'origine médicamenteuse. Ils peuvent avoir des effets indésirables par d'autres mécanismes, mais il n'est pas logique d'appliquer l'étiquette de toxicité sérotoninergique (Chiew et Buckley 2022).

1.2 Epidémiologie

La toxicité sérotoninergique est observée dans toutes les tranches d'âge, des nouveau-nés aux personnes âgées (Scotton et al. 2019). Toutefois, l'incidence réelle de la toxicité sérotoninergique demeure inconnue, tout comme le nombre de cas légers, modérés ou graves. Même si les médicaments sérotoninergiques sont fréquemment utilisés, il s'agit d'une pathologie relativement rare. Elle n'est probablement pas toujours signalée, parce qu'elle n'est pas reconnue ou qu'elle est confondue avec d'autres syndromes. Il est donc difficile de procéder à une évaluation épidémiologique rigoureuse de la toxicité sérotoninergique, en

raison d'un grand nombre de médecins ne sachant pas reconnaître ce toxidrome en tant que diagnostic clinique.

L'usage de médicaments anxiolytiques, hypnotiques mais aussi plus récemment antidépresseurs ne cesse d'augmenter. La tendance forte de l'augmentation d'utilisation de ces 3 classes médicamenteuses s'est encore amplifiée en 2021 avec des hausses de délivrances de + 5% à 13% selon les médicaments, et des hausses d'instaurations de + 15% à + 26% par rapport à l'attendu.

Globalement, sur la période de plus d'un an depuis le début du premier confinement, entre mars 2020 et avril 2021, on observe une augmentation de + 1,9 million de délivrances d'antidépresseurs, + 440 000 délivrances d'antipsychotiques, + 3,4 millions de délivrances d'anxiolytiques et 1,4 million de délivrances d'hypnotiques par rapport à l'attendu (« Actualité - Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation jusqu'au 25 avril 2021 - ANSM » s. d.).

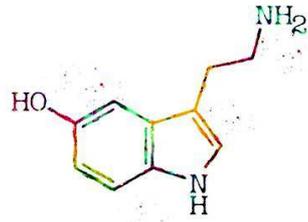
Cette accélération à la prescription et la consommation d'antidépresseurs et de médicaments potentiellement sérotoninergiques, font de ce toxidrome un point de surveillance influant sur la délivrance des ordonnances pour le pharmacien officinal.

Dans cette thèse, nous décrirons 21 cas de toxicité sérotoninergique déclarés au sein du centre de pharmacovigilance du CHU de Rouen. Les résultats de cette étude permettront de comprendre comment certains médicaments peuvent déclencher ce toxidrome. Ils aideront également à comprendre les stratégies de traitement actuelles et les orientations de la recherche future dans ce domaine. Nous passerons en revue la littérature récente en mettant l'accent sur la physiopathologie clinique de la toxicité sérotoninergique et les principales théories moléculaires qui sous-tendent la maladie.

Afin d'établir un contexte pertinent, une compréhension de la présentation clinique, des critères diagnostiques et des diagnostics confondants sera nécessaire.

2 Revue de la littérature

2.1 Sérotonine



La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine est un neurotransmetteur dont les neurones sont localisés dans les noyaux du raphé (Birmes et al. 2003). C'est une indolamine appartenant à la famille des monoamines. On la retrouve aussi bien à la périphérie que dans le système nerveux central. Elle est majoritairement présente dans l'organisme en qualité d'hormone locale (autacoïde) et dans une moindre mesure comme neurotransmetteur.

La sérotonine retrouvée dans l'organisme est synthétisée par les cellules entérochromaffines de l'intestin. Ces cellules stockent 90% de la 5-HT du tractus gastro-intestinal, (David et Gardier 2016) dans lequel elle stimule des fonctions physiologiques aussi diverses que la vasoconstriction, la contraction utérine, la bronchoconstriction, la motilité gastro-intestinale et l'agrégation plaquettaire (Francescangeli et al. 2019). Sur le muscle cardiaque à proprement dit, la sérotonine induit des effets chronotropes et inotropes positifs. L'action vasoconstrictrice de la sérotonine sur les vaisseaux est également recherchée dans le traitement de la migraine (David et Gardier 2016).

En revanche, la sérotonine libérée au niveau central inhibe la neurotransmission excitatrice et module l'éveil, l'attention, le comportement affectif (anxiété et dépression), le comportement sexuel, l'appétit, la thermorégulation, le tonus moteur, la migraine, les vomissements, la nociception et l'agressivité (Francescangeli et al. 2019).

Les neurones sérotoninergiques sont restreints à des groupes de cellules autour de la ligne du pont et du cerveau moyen supérieur, numérotés de B1 à B9 selon le noyau du raphé considéré. Les groupes de cellules les plus caudales dans le raphé projettent majoritairement dans la

moelle épinière par des voies descendantes. Les cellules les plus rostrales du raphé dorsal (B7) et médian (B8) projettent dans les structures limbiques comme l'hippocampe et le cortex par des voies ascendantes (David et Gardier 2016).

Ces projections des noyaux du raphé permettent de mieux comprendre l'implication de la sérotonine dans de nombreuses fonctions physiologiques comme la mémoire et les phénomènes d'apprentissage, l'humeur, la prise alimentaire, la régulation des comportements sexuels, la thermorégulation ou la nociception. N'oublions pas que la sérotonine intervient aussi dans la régulation des cycles veille/sommeil, puisque dans la glande pinéale, elle est précurseur de la synthèse de la mélatonine (David et Gardier 2016).

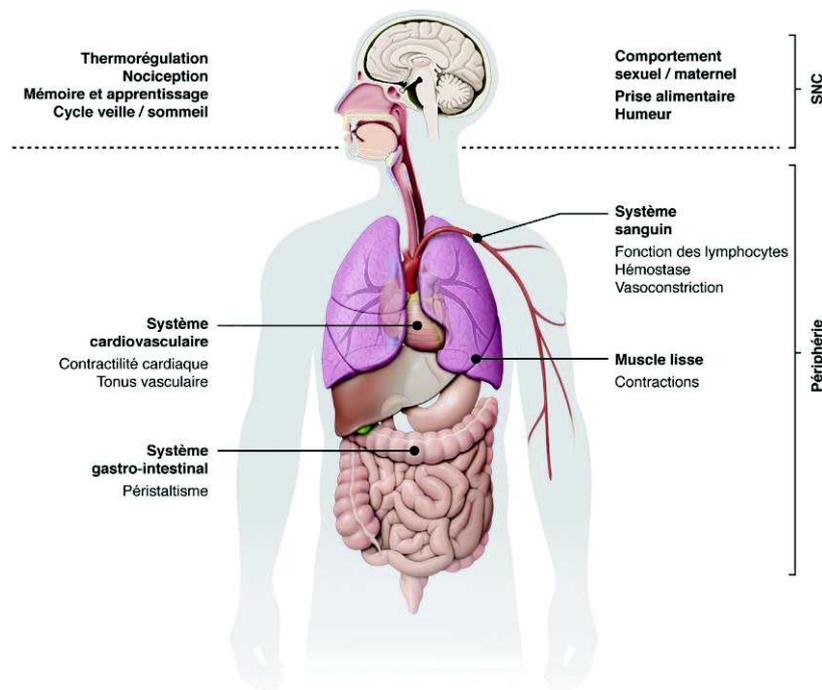


Figure. 1. Rôle physiologique de la sérotonine chez l'homme (David et Gardier 2016)

2.2 Physiopathologie et mécanismes moléculaires

La sérotonine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique, elle est donc synthétisée puis stockée dans les terminaux présynaptiques autour de la ligne médiane du tronc cérébral (Talton 2020). La biosynthèse de la sérotonine s'effectue à partir d'un

précurseur, le L-tryptophane (Trp), qui lui traverse la barrière hémato-encéphalique. C'est un acide aminé dit essentiel puisqu'il est apporté uniquement par les protéines alimentaires. Il est notamment retrouvé dans le chocolat, les produits laitiers ou encore, les viandes, les fruits et les graines (Talton 2020).

Dans le cerveau, d'autres acides aminés neutres, tels que la phénylalanine, la leucine, et la méthionine, sont transportés par le même transporteur que le L-tryptophane. Par conséquent, l'entrée du tryptophane dans le cerveau est non seulement liée à sa concentration dans le sang, mais aussi à sa concentration par rapport à celle de ces autres acides aminés.

Bien qu'une augmentation de l'apport alimentaire en L-tryptophane puisse entraîner une toxicité sérotoninergique, la pertinence thérapeutique des acides aminés qui entrent en compétition avec le tryptophane pour le traitement des symptômes du toxidrome, n'a pas encore été étudiée (Francescangeli et al. 2019).

La synthèse de 5-HT s'effectue grâce à différentes enzymes, et notamment la tryptophane hydroxylase (TPH) et la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA). Que ce soit dans les cellules entérochromaffines ou dans les noyaux du raphé, le L-Trp est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la TPH. Deux isoformes de cette enzyme ont été identifiées, l'isoforme TPH-1 retrouvée à la périphérie et l'isoforme TPH2 majoritairement exprimée dans le système nerveux central. Cette réaction d'hydroxylation constitue l'étape limitante de la synthèse de sérotonine en sachant que les concentrations physiologiques de tryptophane retrouvées ne saturent pas l'enzyme. Le 5-HTP formé est ensuite rapidement décarboxylé par la DAAA pour donner la 5-HT sous sa forme finale (Francescangeli et al. 2019).

La sérotonine est ensuite stockée dans les vésicules synaptiques grâce à un transporteur vésiculaire, le VMAT (vesicular monoamine transporter). Les VMAT-1 ou -2 retrouvés respectivement à la périphérie ou dans le système nerveux central, fonctionnent comme des antiports, utilisant une H⁺-ATPase et un gradient de proton pour permettre l'entrée de la 5-HT dans les vésicules (Scotton et al. 2019).

La signalisation sérotoninergique se termine principalement par la recapture de la sérotonine de la fente synaptique vers le neurone présynaptique. Cette opération est essentiellement réalisée par la protéine du transporteur de recapture de la sérotonine, appelé SERT, sur la

membrane présynaptique (Scotton et al. 2019). Ce transporteur est capable de moduler la quantité disponible de sérotonine endogène mais également de recapter 80% du neurotransmetteur libéré.

Le transporteur neuronal SERT est constitué de 12 segments transmembranaires dont certains sont primordiaux pour la liaison des substrats exogènes ou pour son activité (David et Gardier 2016). Il est situé le long de l'axone des neurones sérotoninergiques présynaptiques. Le transport neuronal est un processus dépendant de l'énergie et de la température et qui peut être inhibé par des médicaments tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et les inhibiteurs de l'activité sodium potassium ATPase (Francescangeli et al. 2019).

La 5-HT est catabolisée par une voie enzymatique mobilisant la monoamine-oxydase de type A (MAO-A) intra-neuronale et intra-mitochondriale. Le produit de la dégradation de la 5-HT par la MAO, un aldéhyde, est ensuite oxydé par un aldéhyde déshydrogénase en son principal métabolite, l'acide 5-hydroxyindol-acétique (5-HIAA) qui est excrété dans le LCR, et qu'on retrouvera ensuite dans le sang et enfin dans les urines (David et Gardier 2016). Il existe au moins deux isoenzymes de la MAO : MAO-A et MAO-B. Le métabolisme de la sérotonine et de la noradrénaline se fait de préférence par la MAO-A car les enzymes MAO-A sont spécifiques des neurotransmetteurs monoaminergiques et inactivent ces molécules par désamination terminale (Francescangeli et al. 2019).

Les premiers inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) prescrits étaient non sélectifs et irréversibles mais les médicaments plus modernes de cette classe sont sélectifs pour la MAO-A ou la MAO-B et sont réversibles. Les inhibiteurs de la MAO peuvent donc augmenter la concentration de sérotonine et contribuer au développement de la toxicité sérotoninergique. Les IMAO qui sont irréversibles non sélectifs ou qui inhibent la MAO-A sont fortement associés à des cas graves de toxidrome sérotoninergique, surtout lorsque ces agents sont utilisés en association avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un médicament libérant de la sérotonine (par exemple le dextrométhorphan) (Francescangeli et al. 2019).

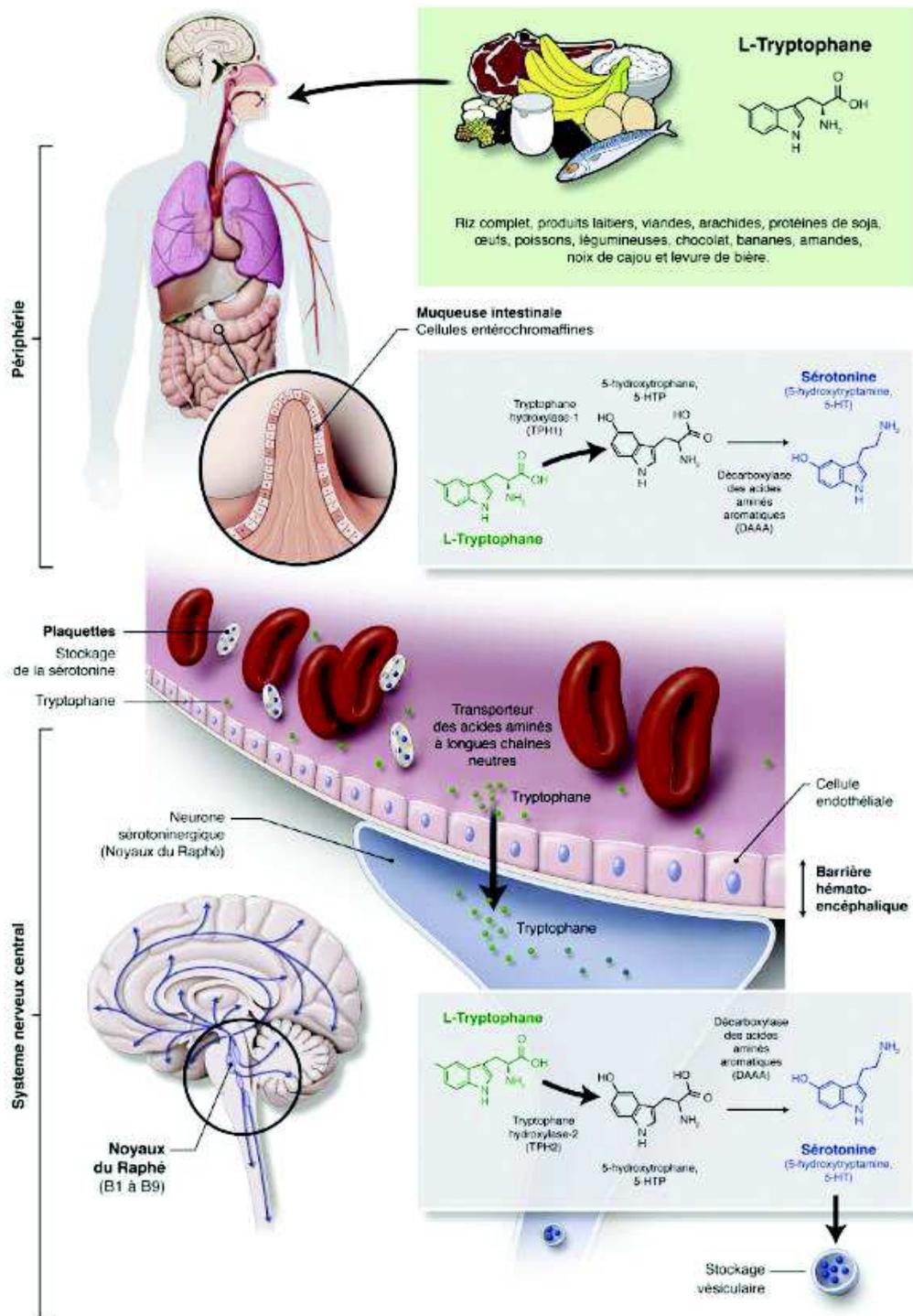


Figure 2. Représentation schématique des différents lieux de synthèse de la sérotonine chez l'homme (David et Gardier 2016)

2.3 Pharmacologie de la sérotonine et toxicité cellulaire

Le mécanisme physiopathologique exact de la toxicité sérotoninergique a été difficile à élucider, en partie à cause de la multitude de classes et de sous-types de récepteurs de la sérotonine connus. Bien que la sérotonine soit le ligand primaire de tous ces récepteurs, seule la stimulation de certains sous-types de récepteurs peut provoquer un toxidrome.

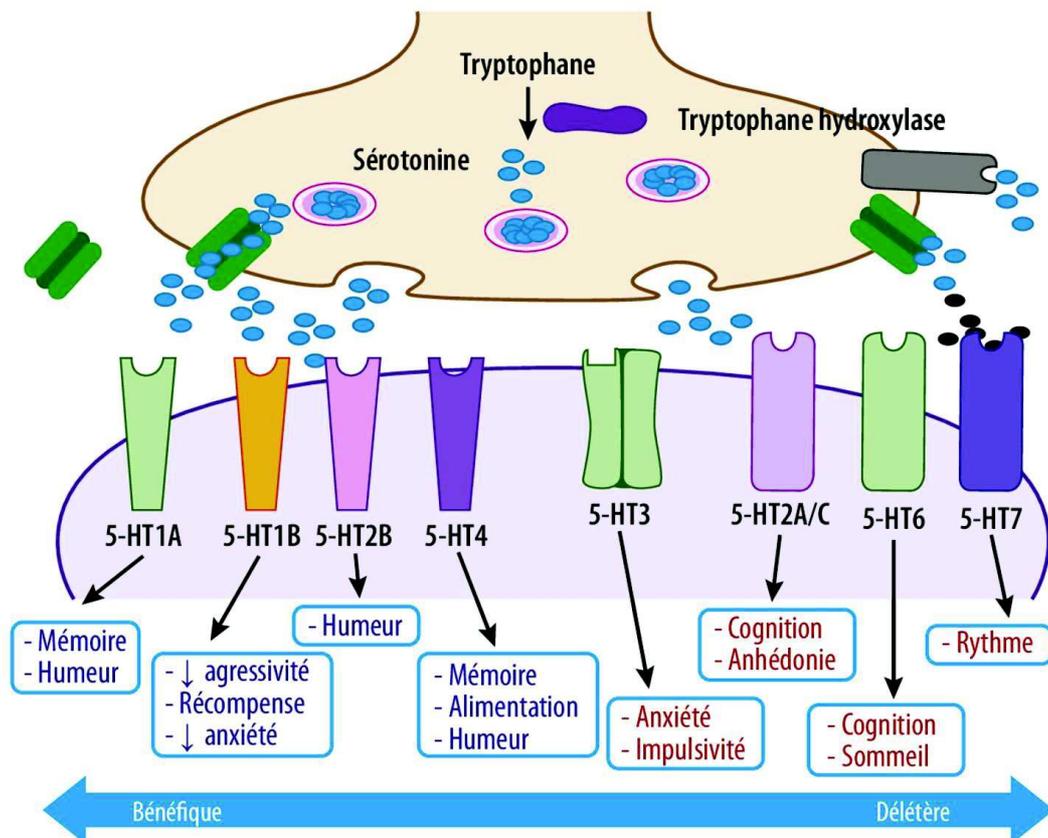


Figure 3. Récepteurs sérotoninergiques (La Lettre du Pharmacologue / N° 1 mars 2017)

Il existe 7 familles de récepteurs de la sérotonine, nommées numériquement de 5-HT1 à 5-HT7, dont plusieurs ont des membres multiples (par exemple, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E et 5-HT1F). Ce schéma de classification est basé sur une combinaison des propriétés pharmacologiques de chaque récepteur, leurs systèmes de messagers secondaires, et leur séquence d'acides aminés. Les récepteurs 5-HT1, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT6, et 5-HT7 sont tous des récepteurs couplés aux protéines G, tandis que le récepteur 5-HT3 est un récepteur-canal ionotrope (Francescangeli et al. 2019).

La majorité de ces récepteurs ont été impliqués dans la dépression ou les comportements de type dépressifs comme en témoigne l'efficacité de l'augmentation de la sérotonine extracellulaire pour le traitement de la dépression avec les ISRS, les IRSN, les ATC (antidépresseurs tricycliques) et les IMAO. Les deux récepteurs les plus étudiés sont le récepteur 5-HT1A et le récepteur 5-HT2A (Talton 2020).

Jusqu'à récemment, on pensait que la toxicité sérotoninergique était principalement déclenchée par l'activation des récepteurs 5HT1A, parce que les effets comportementaux les plus importants chez les rongeurs semblaient être médiés par les récepteurs 5-HT1A postsynaptiques (Francescangeli et al. 2019).

Bien qu'aucun récepteur unique n'ait été identifié comme étant à l'origine des signes et des symptômes associés à la toxicité sérotoninergique, il semble que l'agonisme des récepteurs 5-HT2 et plus précisément, la stimulation excessive des récepteurs post-synaptiques 5-HT2A joue un rôle important dans l'apparition des symptômes graves associés à la toxicité de la sérotonine. Il est présent dans le cortex cérébral, le tractus-gastro-intestinal, les muscles lisses vasculaires et bronchiques et les plaquettes. Il provoque une neuroexcitation, une bronchoconstriction, une agrégation plaquettaire et une contraction des muscles lisses.

L'opinion la plus courante, principalement étayée par des études animales (peu d'études ont été réalisées chez l'homme), est que les effets potentiellement mortels de la toxicité sérotoninergique, en particulier l'hypertonie et l'hyperthermie sévère, sont principalement médiés par l'activation des récepteurs 5-HT2A par des concentrations élevées de sérotonine (Scotton et al. 2019).

Les récepteurs 5-HT1A, qui ont une plus grande affinité pour la sérotonine sont donc plus susceptibles d'être presque entièrement occupés à des concentrations extracellulaires de sérotonine beaucoup plus faibles, contribuent peut-être à certains des symptômes les plus légers, comme l'anxiété et l'hyperactivité (Scotton et al. 2019).

Cela pourrait fournir une explication pharmacologique de la raison pour laquelle la toxicité sérotoninergique n'est généralement observée qu'avec certaines combinaisons de classes de médicaments, en particulier les IMAO et les ISRS (qui augmentent la concentration de sérotonine dans la synapse) (Scotton et al. 2019).

Figure 2. Physiologie de la sérotonine: La sérotonine se forme dans le bouton terminal présynaptique à partir du tryptophane. Une fois emmagasinée dans les vésicules, elle est libérée dans la fente synaptique où elle peut se lier aux récepteurs de la sérotonine sur le neurone postsynaptique où elle exerce son action. Un transporteur ramène la sérotonine au bouton terminal présynaptique, où elle est décomposée par la monoamine oxydase⁹⁹. Les 3 classes de médicaments qui augmentent la sérotonine dans les synapses sont indiquées en rouge.

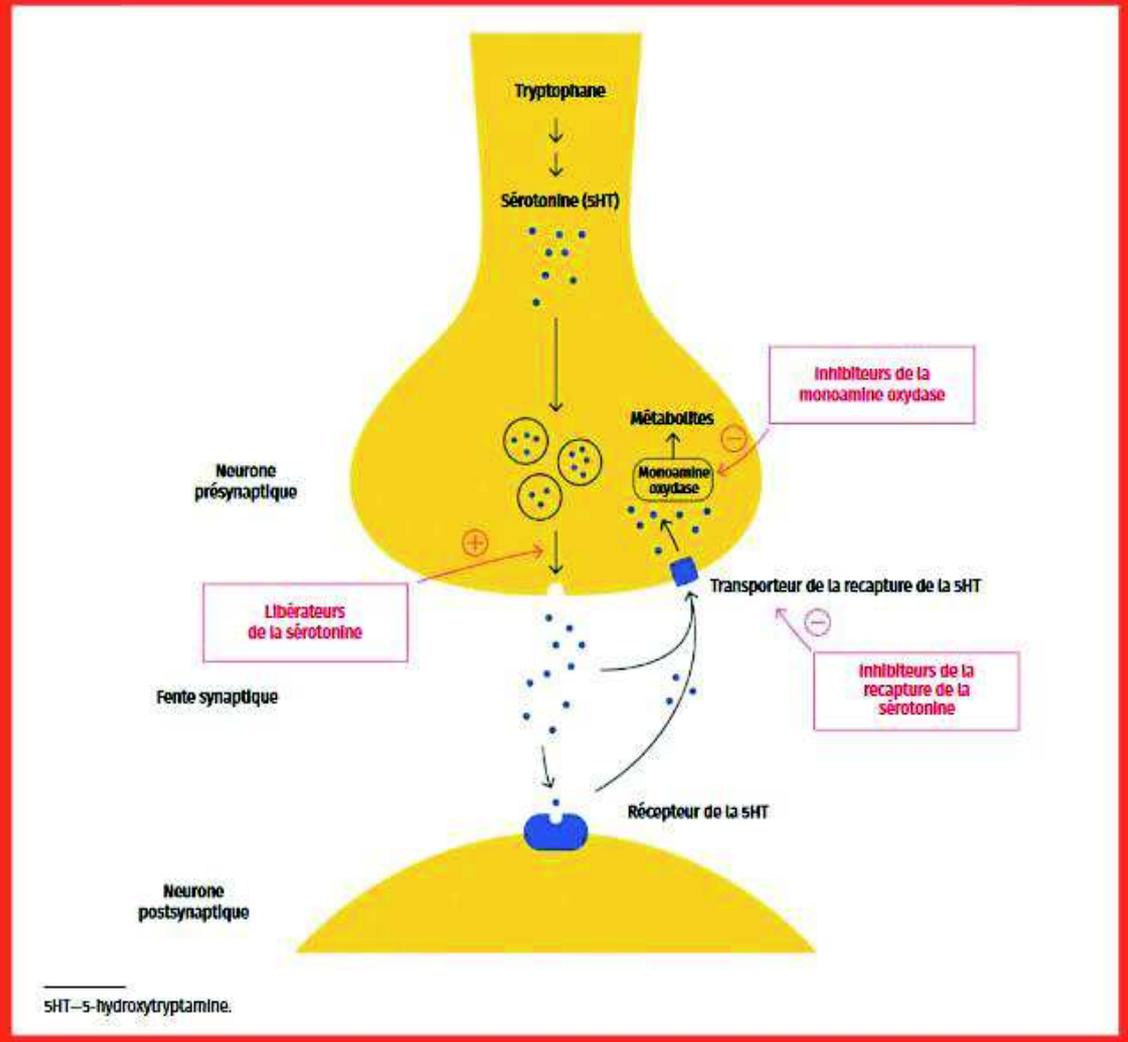


Figure 4. Physiologie de la sérotonine (Foong et al. 2018)

2.4 Critères diagnostiques et échelles cliniques

Plusieurs algorithmes ont été proposés depuis que la toxicité sérotoninergique a été reconnue comme une entité pathologique distincte. Il existe trois ensembles de critères diagnostiques qui ont été proposés au cours du temps par STERNBACH, RADOMSKI et HUNTER.

Les principaux défis rencontrés dans l'établissement de critères diagnostiques sont le large éventail de symptômes présentés par les patients affectés par la pathologie et l'absence d'un test de laboratoire de confirmation. En effet, le diagnostic du toxidrome reste purement clinique à l'heure actuelle (Francescangeli et al. 2019).

Tous les trois considèrent le système neuromusculaire, autonome et les symptômes cognitifs, bien qu'à des degrés différents. Ils demandent tous la présence d'un agent sérotoninergique sans préciser davantage ce terme. STERNBACH et RADOMSKI évoquent l'absence d'un agent neuroleptique. Souvent le terme neuroleptique ou le terme antipsychotique sont utilisés indifféremment. Dans le contexte de toxicité sérotoninergique, cela pose un dilemme pour la clozapine et les antipsychotiques de 2^{ème} génération dont certains agissent comme des antagonistes 5HT2 mais aussi comme des agonistes partiels 5HT1A. Du fait que les critères de STERNBACH et RADOMSKI ont été développés avant l'apparition de la 2^{ème} génération d'antipsychotiques, la condition d'absence d'un agent neuroleptique devrait être appliquée avant tout à la 1^{ère} génération d'antipsychotiques excepté la clozapine (Werneke et al. 2020).

Les premiers critères diagnostiques ont été proposés par STERNBACH et al. en 1991, sur la base d'un examen de 38 cas psychiatriques publiés dans lesquels les patients présentaient plusieurs symptômes communs. Les cas ont été rapportés par pas moins de 12 investigateurs différents, et les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : confusion (n = 16), l'hypomanie (n = 8), l'agitation (n = 17) et la myoclonie (n = 13).

Les critères de STERNBACH étaient basés sur l'inclusion d'au moins trois des symptômes les plus courants extraits des 38 cas. La principale faiblesse des critères de STERNBACH était l'inclusion de quatre symptômes distincts d'altération de l'esprit (confusion/hypomanie, agitation et incoordination), ce qui permettait de diagnostiquer la toxicité sérotoninergique en se basant uniquement sur les changements de l'état mental. Cependant, on a remarqué que ces critères étaient pour la majorité, non spécifiques, puisque de telles modifications de l'état mental pouvaient être couramment observées dans de nombreuses autres pathologies telles que les états de sevrage de l'alcool et des drogues et le délire anticholinergique. Une limite que STERNBACH a pleinement reconnue (Francescangeli et al. 2019).

En 2000, RADOMSKI et al. (2000) ont suggéré une nouvelle classification basée sur les critères de STERNBACH, dans le but d'affiner les critères établis ultérieurement. Ils ont étendu les

preuves sous-jacentes à 62 cas, en ajoutant 24 autres cas publiés. Ils ont également suggéré que les symptômes soient divisés en symptômes majeurs et mineurs et ont ajouté la rigidité (hypertonicité) comme critère majeur ainsi que l'insomnie, la dilatation des pupilles, la tachycardie, la tachypnée ou la dyspnée, la diarrhée, et l'hypertension ou l'hypotension comme critères mineurs. La désorganisation était un autre symptôme mineur dans les critères de RADOMSKI, correspondant au critère d'incoordination dans les critères de STERNBACH. RADOMSKI et al. (2000) ont reconnu que la toxicité sérotoninergique variait en gravité et pouvait se manifester sous forme d'états légers, complets et toxiques (Werneke et al. 2020).

Un troisième système de classification, a été proposé en 2003, par Dunkley et coll., du Hunter Area Toxicology Service, estimant que les critères de STERNBACH ne caractérisent pas suffisamment les cas. Les critères de DUNKLEY ont été établis grâce à l'utilisation d'une base de données toxicologiques appelée Hunter Area Toxicology Service, qui incluait les patients connus pour avoir fait des overdoses d'au moins un médicament sérotoninergique.

Les critères de HUNTER ont été dérivés à partir de 473 cas de surdosage d'un seul inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS). Les critères dérivés ont ensuite été testés et validés sur 2222 cas de surdosage avec tout type de médicament sérotoninergique. Avant de procéder à la validation, la rigidité a été ajoutée comme symptôme supplémentaire. Les critères de HUNTER ont fermement axé les symptômes neuromusculaires de ce toxidrome, en particulier vers le clonus sous ses différentes formes (Dunkley et al. 2003) (Werneke et al. 2020). Ils sont considérés comme « le Gold standard » du diagnostic de la toxicité sérotoninergique. Toutefois, leur supériorité a probablement été considérablement surestimée. Cette controverse est mise en exergue à travers une revue systématique actualisée des cas de toxicité sérotoninergique publiée en Suède, qui a élargi sa base de données de 299 à 412 cas provenant de 350 articles. La réanalyse de cette base de données actualisée a montré que sur l'ensemble des 412 cas, les critères de HUNTER auraient exclu 37 % des cas, les critères de STERNBACH auraient manqué 10%, et ceux de RADOMSKI 24%. Sur l'ensemble des 173 cas graves, les critères de HUNTER auraient manqué 36%, les critères de STERNBACH 8% et ceux de RADOMSKI 11%. En ce qui concerne les cas manquants l'évaluation diagnostique de toxicité sérotoninergique dans leur ensemble, de même que les cas graves, on observe que les critères de HUNTER ont donné de moins bons résultats que ceux de STERNBACH et de RADOMSKI (Werneke et al. 2020).

Tableau 1. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique proposés par Sternbach en 1991⁷

- A.** Présence d'au moins trois des manifestations cliniques suivantes, coïncidant avec l'addition à un traitement établi ou l'augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique connu :
1. Modification de l'état psychique (confusion, état hypomane)
 2. Agitation
 3. Myoclonie
 4. Hyperréflexie
 5. Diaphorèse
 6. Frisson
 7. Tremor
 8. Diarrhée
 9. Troubles de la coordination
 10. Fièvre
- B.** Les autres étiologies (pathologies infectieuses, métaboliques, abus ou sevrage de substances) ont été exclues
- C.** Un neuroleptique n'a pas été introduit, ni sa posologie augmentée, avant l'apparition des signes et symptômes cités plus haut

(Chassot et al. 2012)

Tableau 2. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique révisés par Radomski et coll., en 2000¹¹

1. Développement d'au moins quatre des symptômes majeurs suivants ou trois symptômes majeurs et deux mineurs, coïncidant avec l'addition à un traitement établi ou l'augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique connu

Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
I. Symptômes psychiques	
Altération de l'état de conscience Élévation de l'humeur Etat semicomateux/comateux	Nervosité Insomnie
II. Symptômes neurologiques	
Myoclonie Tremor Frissons Rigidité Hyperréflexie	Trouble de la coordination Mydriase Akathisie
III. Symptômes végétatifs	
Fièvre Sudations	Tachycardie Tachypnée/dyspnée Diarrhées Hyper/hypotension
2. Les manifestations cliniques décrites dans le premier critère ne faisaient pas intégralement partie du trouble psychiatrique sous-jacent avant l'introduction de l'agent sérotoninergique	
3. Les autres étiologies (pathologies infectieuses, métaboliques ou endocriniennes, abus ou sevrage de substances) ont été exclues	
4. Un neuroleptique n'a pas été introduit ni sa posologie augmentée avant l'apparition des symptômes cités plus haut	

(Chassot et al. 2012)

Tableau 3. Règles décisionnelles pour le diagnostic du syndrome sérotoninergique établies par Dunkley et coll., en 2003

(The Hunter Serotonin Toxicity Criteria).¹²

Diagnostic de syndrome sérotoninergique en présence d'un agent sérotoninergique et de l'un des critères suivants:

1. Clonus spontané
2. Clonus inductible et agitation ou diaphorèse
3. Clonus oculaire et agitation ou diaphorèse
4. Tremor et hyperréflexie
5. Hypertonie musculaire et température > 38°C et clonus oculaire ou inductible

(Chassot et al. 2012)

3 Matériel et méthodes

3.1 Identification des patients et examens des dossiers

Méthodes : Cette étude a évalué 21 cas de toxicité sérotoninergique provenant du registre de l'ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance) du CHU de Rouen. La base de données a été consultée pour « syndrome sérotoninergique » entre le 1^{er} janvier 1980 et le 17 janvier 2022. La toxicité sérotoninergique a été diagnostiquée par une évaluation au chevet du patient. Les cas transmis à la pharmacovigilance de Rouen ont été réalisés par des professionnels de santé.

L'examen des dossiers a permis d'évaluer les éléments suivants : l'âge, le sexe, le profil médicamenteux et pour certains cas, la maladie sous-jacente, la présentation clinique, le moment de la présentation clinique par rapport aux changements de médicaments ou de posologie, la thérapie, les maladies concomitantes et l'évolution.

Rapport de cas : 21 cas de toxicité sérotoninergique provenant de l'ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance) de 1980 à 2022, déclarés au sein du centre de pharmacovigilance de Rouen.

Cas 1

Une femme de 33 ans est traitée depuis un mois avec de la PAROXETINE à 40 mg par jour (Deroxat, comprimé, voie orale) et depuis deux semaines avec du LORMETAZEPAM 2 mg (Noctamide, comprimé, voie orale) et du BROMAZEPAM 12 mg (Lexomil, comprimé, voie orale). La patiente présente plusieurs symptômes : agitation, tremblements des mains, constipation, somnolence, hypotension et sensations vertigineuses. Après arrêt de la PAROXETINE, on observe un retour à la normale de l'état de la patiente. Il n'y a pas eu de réapparition d'effets indésirables après la reprise du médicament à une dose de 10 mg.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration de la PAROXETINE et la disparition des symptômes à l'arrêt et à la réintroduction après diminution de la dose. L'état de la patiente est jugé non grave et n'a pas nécessité d'hospitalisation.

Ce cas clinique ne répond à aucun des critères diagnostiques proposés par Sternbach, révisés par Radomski et établis par Dunkley. Le délai de survenue est de 30 jours.

Cas 2

Une femme de 38 ans est traitée depuis trois semaines avec de la PAROXETINE (Deroxat, comprimé, voie orale) à 20 mg par jour puis 30 mg par jour et du BROMAZEPAM (Lexomil, comprimé, voie orale). La patiente présente plusieurs symptômes : agitation, insomnie sévère, tremblements, constipation, mydriase et sécheresse buccale. Après arrêt de la PAROXETINE, on observe un retour à la normale de l'état de la patiente. Il n'y a pas eu de réapparition d'effets indésirables après la reprise du médicament à une dose de 10 mg mais abandon définitif ultérieur du traitement pour inefficacité.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'augmentation de la dose de la PAROXETINE et la disparition des symptômes après la diminution de celle-ci. L'état de la patiente est jugé non grave et n'a pas nécessité d'hospitalisation. Ce cas clinique ne répond à aucun des critères diagnostiques proposés par Sternbach, révisés par Radomski et établis par Dunkley. Le délai de survenue est de 16 jours.

Cas 3

Une femme de 27 ans est traitée depuis un jour avec du MOCLOBEMIDE 150 mg (Moclamine, comprimé, voie orale) et de la VENLAFAXINE (Effexor, comprimé, voie orale). La patiente présente un coma, une hyperthermie, une hypertonie, un choc et une insuffisance rénale à la suite d'une prise massive de MOCLOBEMIDE et de VENLAFAXINE. Après réanimation et traitement par DANTROLENE (Dantrium, lyophilisat, voie parentérale), on observe une évolution favorable de l'état de la patiente. Le bilan neurologique à distance est normal.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant un surdosage volontaire de MOCLOBEMIDE et VENLAFAXINE. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de l'hospitalisation. Ce cas clinique ne répond pas aux critères diagnostiques proposés par Sternbach et Radomski, puisque le contexte clinique d'abus de substance,

l'exclut. Il ne remplit pas les règles décisionnelles établies par Dunkley. Le délai de survenue est de un jour.

Cas 4

Une femme de 69 ans, aux antécédents médicaux de maladie de Parkinson, d'hypertension artérielle et de cholécystectomie, est traitée au long cours avec de la RASAGILINE 1 mg (Azilect, comprimé, voie orale) et depuis un mois et demi par de l'ESCITALOPRAM 10 mg (Seroplex, comprimé, voie orale). Le 5 octobre 2020, la patiente présente plusieurs symptômes : confusions, hallucinations et un syndrome pyramidal, soit 21 jours après le début du traitement par ESCITALOPRAM 10 mg. Elle est hospitalisée à partir du 18 octobre. Elle est en cours de guérison. Le 22 octobre, l'antidépresseur est arrêté.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration de l'ESCITALOPRAM 10 mg. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de l'hospitalisation. Ce cas clinique ne répond à aucun des critères diagnostiques proposés par Sternbach, révisés par Radomski et établis par Dunkley. Le délai de survenue est de 21 jours.

Cas 5

Un homme de 49 ans est traité au long cours avec de la PHENELZINE 15 mg (Nardil, comprimé, voie orale), SERTRALINE (Zoloft, comprimé, voie orale), LOPRAZOLAM (Havlane, comprimé, voie orale), DIAZEPAM 5 mg (Valium, comprimé, voie orale) et du paracétamol. Le patient est retrouvé à son domicile en sueurs, « rouge » et dyspnéique. Il présente des vomissements dans la matinée. A l'arrivée des secours, le patient est Glasgow 3, en mydriase bilatérale aréactive avec une hypertonie de l'hémicorps droit sans signes méningés. Le patient est marbré jusqu'à l'abdomen, tachycarde à 170 battements par minute et la tension artérielle est imprenable. Il est hospitalisé le 11 décembre 2018 pour un coma fébrile. Dans un premier temps, on introduit de l'ASPEGIC seul, dans l'hypothèse d'un éventuel accident vasculaire cérébral, devant la symptomatologie neurologique. La coronarographie ne retrouve pas d'anomalie. La tomodensitométrie ne retrouve pas d'hémorragie cérébrale. Il n'y a pas de

signes d'hypertension intra crânienne ni de thrombose du tronc basilaire. Dans un second temps, on introduit une antibiothérapie initiale probabiliste à dose méningée par voie orale avec AMOXICILLINE, CEFOTAXIME et ACICLOVIR, devant l'hypothèse d'une méningo-encéphalite. Le lendemain, on réalise une ponction lombaire avec hyperprotéinorrhachie (0,61 g/L) et hyperglycorrhachie (1,4 g/L) d'un liquide séro-hématique avec bactériologie et virologie négative, confirmée par la réalisation d'une seconde ponction lombaire. Il présente un toxique sanguin négatif et une lithiémie inférieure à 0.05 mmol/L. On maintient l'antibiothérapie à dose non méningée puis un ensemble des prélèvements bactériologiques négatifs, PCR multiplex négative, sérologie VIH, VHA, VHB, EBV, CMV, HSV1-2 négatives sont réalisés.

L'hypothèse diagnostique d'un syndrome sérotoninergique est posée devant l'augmentation récente des posologies à dose thérapeutique de PHENELZINE (Nardil, comprimé, voie orale) sans notion de mal observance rapportée par ses proches. Le 14 décembre, une recherche toxicologique dans le sang total est réalisée et montre la présence de MIDAZOLAM, LIDOCAINE, DIAZEPAM, SERTRALINE, PARACETAMOL à des concentrations estimées compatibles avec une prise d'ordre thérapeutique. Le 14 décembre, il présente un œdème aigu pulmonaire hypertensif post transfusionnel motivant la réalisation d'une séance d'épuration extra-rénale le 15 décembre. Cependant, l'ultra filtration est mal tolérée et son état s'aggrave rapidement avec une défaillance multi viscérale. Il décède le 17 décembre.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'augmentation récente des posologies à dose thérapeutique de l'inhibiteur de monoamine oxydase (PHENELZINE). L'état du patient est jugé grave puisqu'il se dégrade et entraîne son décès. Ce cas clinique répond aux critères diagnostiques révisés par Radomski avec la présence de 3 symptômes majeurs (état comateux, rigidité, sudation) et de 3 symptômes mineurs (mydriase, tachycardie et hypotension). Il ne répond pas aux critères diagnostiques proposés par Sternbach et Dunkley. Le délai de survenue est inconnu.

Cas 6

Une femme de 18 ans, ayant des antécédents d'ostéosarcome du tibia est traitée depuis 5 jours avec de la VENLAFAXINE 75 mg (Effexor, comprimé, voie orale), depuis 2 jours par du

PALONOSETRON (Aloxi, solution injectable, voie intraveineuse), depuis 1 jour par de l'ONDANSETRON (Zophren, comprimé, voie orale), depuis mars 2017 par du METOCLOPRAMIDE (Primperan, comprimé, voie orale), depuis 1 jour par de la CHLORPROMAZINE (Largactil, solution injectable en ampoule, voie intraveineuse). Elle prend également de l'ALPRAZOLAM (Xanax, comprimé, voie orale), du LORAZEPAM (Temesta, comprimé, voie orale) et du PANTOPRAZOLE (Inipomp, comprimé, voie orale). La patiente a reçu une 3^{ème} cure de chimiothérapie le 19 mars 2018 de : METHYLPREDNISOLONE, DOXORUBICINE, IFOSFAMIDE, MESNA. Le 21 mars, la patiente présente plusieurs symptômes : trismus, tremblements et rigidité des membres. Selon le diagnostic des cliniciens, il s'agit d'un syndrome sérotoninergique. Après l'arrêt de la VENLAFAXINE et du LARGACTIL, le 21 mars on observe une amélioration clinique de l'état de la patiente.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration d'un traitement antidépresseur depuis cinq jours et son association à plusieurs agents pro-sérotoninergiques. L'état de la patiente est jugé grave, puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique ne répond à aucun des critères diagnostiques proposés par Sternbach, révisés par Radomski et établis par Dunkley. Le délai de survenue est de 4 jours.

Cas 7

Une femme de 66 ans est traitée au long cours pour une dépression majeure avec de la CYAMEMAZINE (Tercian, comprimé, voie orale) et de l'ARIPIPRAZOLE (Abilify, comprimé, voie orale). Le 1 octobre 2017, on introduit de la PHENELZINE (Nardil, 5 comprimé par jour, voie orale). Le 7 novembre, la patiente présente une toux et prend en automédication du DEXTROMETORPHANE en sirop (Tussidane). Le lendemain, la patiente est hospitalisée pour un coma fébrile. Elle est mise sous CEFTRIAXONE. L'état de la patiente se dégrade. Elle présente plusieurs symptômes : syndrome spastique des quatre membres, polypnée, tachycardie et hypotension. La décision thérapeutique se tourne vers un changement d'antibiothérapie avec l'instauration de CEFOTAXIME, FLAGYL, ACICLOVIR. Le 9 novembre, on instaure du DANTRIUM jusqu'au 12 novembre devant la persistance des troubles spastiques. Le 10 novembre, la patiente présente un coma calme aréflexique et une régression de l'hypertonie. Le 12 novembre, elle est apyrétique et présente une amélioration ventilatoire et

des paramètres hémodynamiques stables. Le 14 novembre, la patiente présente un réveil agité vers six heures du matin. Le mari mentionne la prise de TUSSIDANE la veille de l'hospitalisation devant une toux. Le 27 novembre, la patiente est eupnéique, elle répond aux ordres simples mais pas aux ordres complexes.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant la prise de DEXTROMETORPHANE en automédication. Ce médicament est un antitussif opiacé qui bloque le réflexe de la toux en agissant directement sur le cerveau. Il est contre-indiqué en association avec un antidépresseur de type inhibiteur de monoamine oxydase. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il a mis en jeu son pronostic vital. Ce cas clinique répond aux critères diagnostiques révisés par Radomski avec la présence de 3 symptômes majeurs (état comateux, rigidité, fièvre) et de 3 symptômes mineurs (tachycardie, tachypnée et hypotension). Il ne répond pas aux critères diagnostiques proposés par Sternbach et Dunkley. Le délai de survenue est de 38 jours après l'introduction de PHENELZINE et d'un jour après l'administration de DEXTROMETORPHANE. Dans l'observation, le médecin a notifié « femme traitée au long cours pour une dépression majeure » alors que son traitement comprenant des antipsychotiques. Le terme adapté serait donc « trouble bipolaire » au vu de la prise médicamenteuse.

Cas 8

Une femme de 21 ans, aux antécédents médicaux de syndrome de Raynaud et de dysthymie, est traitée avec de la VENLAFAXINE (Effexor, comprimé, voie orale) depuis trois semaines. Elle prend également du ZOPICLONE (Imovane, comprimé, voie orale) et de l'OXAZEPAM (Seresta, comprimé, voie orale). La patiente consulte en urgence le 6 janvier 2017 suite à un malaise avec perte de connaissance sans amnésie des faits au réveil avec prodromes, des diarrhées, des vomissements, des palpitations, une agitation motrice, une tachycardie, des clonies des quatre membres. Elle se plaint de tremblements et de dyspepsie depuis l'instauration de la VENLAFAXINE. A l'entrée, elle est apyrétique, sa tension artérielle est normale et elle présente un score de Glasgow égal à 15. Sa fréquence cardiaque est de 140 battements par minute. Il n'y a pas de troubles de la repolarisation donc présence d'une tachycardie sinusale. L'examen neurologique retrouve une ataxie. On observe une

amélioration de la symptomatologie après la prise de 10 mg de TROPATEPINE CHLORHYDRATE (LEPTICUR).

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration d'un traitement antidépresseur depuis trois semaines. Les tremblements sont un effet indésirable fréquent rapportés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique répond aux critères diagnostiques révisés par Sternbach (agitation, myoclonies, tremblements, diarrhées et trouble de la coordination) et aux critères de Dunkley (clonus spontané). Il ne répond pas aux critères diagnostiques proposés par Radomski. Le délai de survenue est de 21 jours.

Cas 9

Un homme de 71 ans, aux antécédents médicaux de maladie de Parkinson idiopathique et de syndrome dépressif, est traité au long cours par RASAGILINE depuis le 20 avril 2015 (Azilect, comprimé, voie orale), LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE (Stalevo, comprimé, voie orale), LEVODOPA (SINEMET, comprimé, voie orale) et par ROTIGOTINE (Neupro, comprimé, voie orale) à partir du 23 décembre 2015, en relais du PRAMIPEXOLE (Sifrol, comprimé, voie orale) pris au long cours. Le 12 février 2016, on introduit de la PAROXETINE (Deroxat, comprimé, voie orale) et de l'ALPRAZOLAM (Xanax, comprimé, voie orale). Il est hospitalisé le 6 mars 2016 pour tremblements et hyperthermie à 38,4°C. Il présente plusieurs symptômes : tremblements permanents prédominant à l'hémicorps gauche, hyperventilation et sueurs. Il ne répond pas aux ordres simples et son discours évoque des éléments psychotiques. Biologiquement, il n'y a pas de syndrome inflammatoire, les CPK sont à 1064 UI/L. La gazométrie met en évidence une alcalose respiratoire non compensée. Les prélèvements bactériologiques négatifs. La radio pulmonaire est normale. La tomographie cérébrale sans injection met en évidence une atrophie corticale. Il n'y a pas d'hémorragie intra ou extra axial, ni de signe d'ischémie. Il y a donc une simplification du schéma thérapeutique, avec arrêt de LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE, ROTIGOTINE, RASAGILINE et de la PAROXETINE. Dans un second temps, introduction de LEVODOPA 200 mg à des doses de libération prolongée pendant la nuit puis réintroduction du PRAMIPEXOLE jusqu'à la posologie

maximale tolérée. Après avis psychiatrique, introduction de la CLOZAPINE n'induisant pas de syndrome extra pyramidal. Il décidera également de changer l'ALPRAZOLAM pour du LORAZEPAM et de passer de la PAROXETINE à la MIRTAZAPINE. Le patient présente finalement, une bonne évolution clinique avec régression de la symptomatologie psychotique mais également, une amélioration de la symptomatologie anxieuse et un meilleur contrôle des fluctuations motrices du syndrome parkinsonien. Il n'a pas de point d'appel clinique à l'hyperthermie.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration d'un traitement antidépresseur depuis trois semaines. L'état du patient est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique répond aux critères diagnostiques révisés par Sternbach (modification de l'état psychique, diaphorèse, tremblements) et aux critères de Radomski par la présence de 4 symptômes majeurs (altération de l'état de conscience, tremblements, fièvre, sudation) et 1 mineur (tachypnée) et il ne répond pas aux critères diagnostiques proposés par Dunkley. Le délai de survenue est de 23 jours.

Cas 10

Un homme de 83 ans, aux antécédents médicaux de cardiopathie ischémique, d'AC/FA, de porphyrie cutanée, d'hépatite B post transfusionnelle et de pneumonectomie gauche partielle, est traité au long cours par CITALOPRAM (Seropram, comprimé, voie orale). Le 19 janvier 2016, relais du CITALOPRAM par de l'ESCITALOPRAM (Seroplex, comprimé, voie orale) et introduction du TRAMADOL (Topalgic, comprimé, voie orale). Le lendemain, apparition d'un syndrome sérotoninergique et arrêt de l'ESCITALOPRAM et du TRAMADOL. Le 22 janvier, évolution favorable de l'état du patient et régression complète des symptômes.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant un relais entre deux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine associé à l'introduction de TRAMADOL. L'état du patient est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Les symptômes survenus chez ce patient sont inconnus, par conséquent la classification des critères diagnostiques n'a pu être établie. Le délai de survenue est de un jour.

Cas 11

Une femme de 79 ans, aux antécédents médicaux d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, de dégénérescence maculaire liée à l'âge, de kératose séborrhéique et de psoriasis, est traitée au long cours avec de la VENLAFAXINE (Effexor, comprimé, voie orale), du CLOFIBRATE, du BROMAZEPAM (Lexomil, comprimé, voie orale), de l'OXAZEPAM (Seresta, comprimé, voie orale) ainsi que du TRAMADOL (Topalgic, comprimé, voie orale) depuis 6 jours, des suites d'une hospitalisation pour une prise en charge d'une fracture du tibia post-chute. La patiente présente, 5 jours après l'instauration du TRAMADOL, un syndrome confusionnel, des myoclonies des quatre membres et une désaturation en oxygène à 83%. Sa pression artérielle est imprenable, elle est tachycarde à 170 battements par minute et présente un syndrome fébrile à 38,8°C. Il n'y a pas de point d'appel infectieux. Une tomodensitométrie est réalisée, il y a présence d'une atrophie cortico-sous-corticale diffuse. Une ponction lombaire est réalisée, il n'y a pas de méningite. Le jour de l'apparition des symptômes, un dosage sanguin est effectué, la concentration en VENLAFAXINE est inférieure à 100 ng/mL, et celle du TRAMADOL inférieure à 50 ng/mL. La décision thérapeutique s'oriente vers l'arrêt de la VENLAFAXINE et du TRAMADOL. Par la suite, on introduira de la PERIACTINE. La patiente présente une évolution favorable.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'introduction du TRAMADOL depuis 6 jours et son association à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, possédant des propriétés pro-sérotoninergiques. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique répond aux critères diagnostiques révisés par Sternbach (modification de l'état psychique, myoclonies et fièvre) et aux critères de Radomski avec la présence de 3 symptômes majeurs (altération de l'état de conscience, myoclonies et fièvre) et de 2 symptômes mineurs (tachycardie et hypotension). Il ne répond pas aux critères diagnostiques proposés par Dunkley. Le délai de survenue est de 5 jours.

Cas 12

Un homme de 82 ans, aux antécédents médicaux d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, d'accident vasculaire cérébral ischémique en 2009, de symptômes

dépressifs, d'exérèse d'adénome de la prostate et de tabagisme sevré, est traité au long cours par ACIDE ACETYLSALICYLIQUE (Kardégic, poudre en solution buvable, voie orale), NEBIVOLOL (TEMERIT, comprimé, voie orale), ATORVASTATINE (Tahor, comprimé, voie orale), BROMAZEPAM (Lexomil, comprimé, voie orale), ALFUZOSINE (Xatral, comprimé, voie orale) et depuis 6 ans par VENLAFAXINE 37,5 mg (Effexor, comprimé, voie orale). Le 26 mai, il est pris en charge pour un abcès dentaire avec de l'AMOXICILLINE. Le 30 avril, il présente un syndrome confusionnel en contexte fébrile. Il sera hospitalisé le lendemain. L'examen neurologique montre des troubles de la vigilance avec somnolence, un tremblement de repos compatible avec des myoclonies, un syndrome dysexécutif associés à une confusion fébrile. Le tableau est évocateur d'une encéphalopathie. Le scanner cérébral, sans et avec injection de produit de contraste iodé est normal. L'électroencéphalogramme (EEG) montre un rythme de base trop lent, surchargé d'ondes lentes diffuses à prédominance antérieure, compatibles avec un tableau d'encéphalopathie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale montre de multiples hypersignaux flair, corticaux et péri-ventriculaires et une prise de contraste en faveur d'une encéphalite sans autre anomalie associée. Les ponctions lombaires n'ont pas pu être réalisées. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) n'a donc pas pu être analysé. Un traitement probabiliste est introduit dans l'hypothèse d'une méningo-encéphalite à point de départ dentaire pour une durée de 21 jours avec de l'AMOXICILLINE (Clamoxyl) et de l'ACICLOVIR (Zovirax). Le 18 juin, devant la persistance des troubles neurologiques sous traitement antibiotique et antiviral, il est décidé d'arrêter la VENLAFAXINE dans l'hypothèse d'un syndrome sérotoninergique. A noter l'absence d'augmentation de dose depuis 2008 et a priori pas de traitement retrouvé pouvant entraîner un syndrome sérotoninergique. Cinq jours après, le 23 juin, l'état neurologique du patient s'améliore progressivement avec disparition des troubles de la vigilance et du syndrome confusionnel. Les cliniciens retiennent les diagnostics de méningo-encéphalite d'étiologie indéterminée et de possible syndrome sérotoninergique induit par la VENLAFAXINE.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'introduction de l'AMOXICILLINE depuis 4 jours et son association à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, possédant des propriétés pro-sérotoninergiques. L'état du patient est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique ne répond pas aux critères diagnostiques révisés par Sternbach et Radomski,

puisque la condition « manifestations cliniques coïncidant avec l'addition à un traitement établi ou l'augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique connu » n'est pas remplie. Il répond aux critères diagnostiques établis par Dunkley (clonus spontané). Le délai de survenue est de 4 jours.

Cas 13

Une femme de 52 ans aux antécédents médicaux de diabète sucré de type 2, de syndrome dépressif majeur (SAI), de psoriasis du cuir chevelu, d'obésité, de syndrome métabolique et de tentative d'autolyse médicamenteuse en 2004, est traitée au long cours avec de la VENLAFAXINE (Effexor, comprimé, voie orale), CYAMEMAZINE (Tercian, comprimé, voie orale), ALIMEMAZINE (Théralène, comprimé, voie orale), GLICLAZIDE (Diamicron, comprimé, voie orale), SAXAGLIPTINE (Onglyza, comprimé, voie orale), METFORMINE (Glucophage, comprimé, voie orale), BETAMETHASONE, CALCIPOTRIOL (Daivobet, gel, voie cutanée). Elle n'a aucun terrain allergique connu. Le 16 mars 2014, elle est retrouvée par son fils avec des propos incohérents, des mouvements anormaux et des troubles de la conscience. Elle est hospitalisée. L'examen clinique retrouve un score de Glasgow entre 6 et 10, une rigidité des quatre membres sans signe de localisation neurologique, une tension artérielle à 221/100 mmHg, une température à 39,2°C et une hyperglycémie à 41 mmol/L. Un traitement par DANTROLENE (Dantrium) 200 mg permet une diminution de la rigidité mais aucunes améliorations des troubles de conscience. Elle présente une dégradation rapide de l'état neurologique, qui conduira à une intubation orotrachéale. L'hypothèse initiale de méningo-encéphalite virale est éliminée devant la normalité des 2 ponctions lombaires et des PCR, HSV, VZV, CMV, EBV, HHV6, adénovirus, entérovirus. De plus, il n'y a pas d'argument sur l'IRM pour une méningo-encéphalite herpétique. La deuxième hypothèse se dirige vers une encéphalopathie hypertensive récusée par l'absence de lésion en faveur sur l'IRM cérébrale. Il n'y a pas d'hypertension maligne au fond de l'œil. La troisième hypothèse est médicamenteuse, avec un tableau clinique qui est compatible avec un syndrome sérotoninergique et un syndrome malin des neuroleptiques. La sérothèque ne mettant pas en évidence de dose toxique de la VENLAFAXINE ni de la CYAMEMAZINE, il n'y a pas d'argument pour une hypothèse d'encéphalite immunologique en accord avec les neurologues devant la

résolution très rapide des symptômes et le retour à un examen neurologique normal. La décision est d'arrêter l'EFFEXOR et la CYAMEMAZINE.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant le tableau clinique. La cyamémazine apparaît dans plusieurs études comme étant un antagoniste 5HT2A capable de diminuer la symptomatologie de la toxicité sérotoninergique. Toutefois, la difficulté à différencier la toxicité sérotoninergique du syndrome malin des neuroleptiques, en impose donc l'arrêt. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique ne répond pas aux critères diagnostiques révisés par Sternbach et Radomski, puisque la condition « manifestations cliniques coïncidant avec l'addition à un traitement établi ou l'augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique connu » n'est pas remplie. Il ne répond pas aux critères diagnostiques établis par Dunkley (clonus spontané). Le délai de survenue est inconnu.

Cas 14

Une femme de 60 ans, aux antécédents médicaux d'hypertension artérielle, de diabète sucré non insulino-dépendant, de syndrome dépressif majeur (SAI), de syndrome d'apnée du sommeil appareillé, d'hémi-thyroïdectomie, d'incontinence urinaire séquellaire d'un accouchement, est traitée au long cours avec du BROMAZEPAM (Lexomil, comprimé, voie orale), SITAGLIPTINE (Januvia, comprimé, voie orale), IRBESARTAN (Aprovel, comprimé, voie orale), ZOLPIDEM (Stilnox, comprimé, voie orale), MIANSERINE (Athymil, comprimé, voie orale), OXAZEPAM (Seresta, comprimé, voie orale), LACTULOSE (Duphalac), ESOMEPRAZOLE (Inexium, comprimé, voie orale), VENLAFAXINE (Effexor, comprimé, voie orale). Elle est hospitalisée le 21 août 2013 pour un coma nécessitant une intubation et ventilation mécanique. Le scanner cérébral est normal. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, évocateur d'un coma toxique. La radiographie pulmonaire met en évidence une pneumopathie d'inhalation. Il y a apparition d'une instabilité hémodynamique avec nécessité d'introduction de noradrénaline, de remplissage et d'adrénaline. On observe, une majoration de l'acidose lactique, une insuffisance rénale aiguë anurique nécessitant l'introduction d'une épuration extra-rénale en continu, ainsi qu'une apparition de clonies des membres inférieurs (EEG normal). Il y a persistance de l'état de choc malgré les amines. Les dosages de

CITALOPRAM, non présents dans le traitement de la patiente et de BROMAZEPAM mettent en évidence un surdosage important. Le dosage de CITALOPRAM est de 565ng/mL alors que la zone thérapeutique se situe jusqu'à 100 ng/mL voire 200 ng/mL. Le dosage de VENLAFAXINE est de 257 ng/mL alors que la zone thérapeutique se situe entre 200 à 400 ng/mL. Le dosage de BROMAZEPAM est de 1228 ng/mL alors que la zone thérapeutique s'étend jusqu'à 200 ng/mL et dispose d'une zone toxique à partir de 300 ng/mL. Le dosage d'OXAZEPAM est de 1005 ng/mL pour une zone thérapeutique allant jusqu'à 1500 ng/mL, et une zone toxique s'évaluant à partir de 2000 ng/mL. La recherche dans les urines montre une présence de BROMAZEPAM, MIANSERINE, OXAZEPAM, TRAMADOL, VENLAFAXINE et ZOLPIDEM. On observe une dégradation progressive de l'hémodynamique entraînant le décès de la patiente le 31/08/2013.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant un surdosage volontaire avec une concentration en BROMAZEPAM presque 5 fois supérieure à la normale et une concentration en CITALOPRAM presque 4 fois supérieure à la normale alors qu'il ne fait pas partie du traitement de la patiente. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il se dégrade et entraîne son décès. Ce cas clinique ne répond pas aux critères diagnostiques proposé par Sternbach et Radomski, puisque le contexte clinique d'abus de substance, l'exclut. Il remplit les règles décisionnelles établies par Dunkley (clonus spontané). Le délai de survenue est inconnu.

Cas 15

Une femme de 56 ans, aux antécédents médicaux d'adénocarcinome à cellule indépendante de l'estomac traité par gastrectomie totale le 26 janvier 2011, de cholécystectomie, d'appendicectomie et ovariectomie droite, est suivie pour un trouble dépressif récurrent résistant aux traitements. Elle est hospitalisée du 9 juillet 2012 au 20 décembre 2012 pour une nouvelle prise en charge d'épisode dépressif. Les antécédents psychiatriques de la patiente comprennent un trouble anxieux évoluant depuis l'âge adulte avec notamment un trouble anxieux généralisé et des tocs à type de vérification et arithmomanie, également un trouble dépressif récurrent évoluant depuis 2005. La première hospitalisation en psychiatrie a entraîné une sortie le 1 juillet 2011 sous VENLAFAXINE 150 mg (Effexor, comprimé voie orale)

et un suivi psychiatrique. Lors de la deuxième hospitalisation datant du 12 octobre au 3 décembre 2011, la patiente a reçu un traitement de sortie par MIANSERINE 70 mg (Athymil, comprimé, voie orale) et PHENOBARBITAL 10 mg 4 fois par jour (Gardéнал, comprimé, voie orale). Lors de la troisième hospitalisation, datant du 29 décembre 2011 au 25 janvier 2012, elle a reçu de la VENLAFAXINE 150 mg (comprimé, voie orale) et MIANSERINE 60 mg (comprimé, voie orale), comme traitement de sortie. Lors de la quatrième hospitalisation, datant du 25 mai au 09 juillet 2012, la patiente a reçu de la VENLAFAXINE 150 mg (comprimé, voie orale), comme traitement de sortie. A l'entrée, la patiente est triste, hypomimique au discours cohérent mais ralenti, avec une tristesse importante, des pleurs, une anhédonie généralisée et une aboulie totale. La patiente rapporte une asthénie importante, des troubles de la concentration, une anorexie et des troubles du sommeil à type de réveils précoces. Il existe également un sentiment d'incurabilité important sans élément d'indignité, ni de ruine ou de culpabilité.

Au niveau thérapeutique, majoration de l'anxiolyse par benzodiazépines et majoration du traitement antidépresseur par VENLAFAXINE (Effexor, comprimé, voie orale) jusqu'à 225 mg par jour. Devant le peu d'amélioration de la symptomatologie, ajout de la MIRTAZAPINE (Norset, comprimé, voir orale), le 25 juillet 2012. Devant une augmentation progressive des ALAT jusqu'à 4 fois la normale ainsi que l'apparition d'une leucopénie avec lymphopénie et le manque d'amélioration de la symptomatologie, il est décidé le 30 juillet 2012, de remplacer le traitement antidépresseur par la CLOMIPRAMINE (Anafranil, solution injectable, voie intraveineuse), puis de modifier la voie d'absorption par gastrectomie, en essayant la voie intraveineuse. Une potentialisation a ensuite été essayée avec de l'AMISULPRIDE (Solian) sans efficacité thérapeutique de nouveau. Il est alors décidé le 1^{er} septembre 2012, d'arrêter la CLOMIPRAMINE et d'adapter le traitement antidépresseur en prescrivant un IMAO. Devant l'absence de commercialisation de l'IPRONIAZIDE (Marsilid), une autorisation temporaire d'utilisation nominative de la PHENELZINE (Nardil) a été demandée. Après une fenêtre thérapeutique suffisante, la patiente a pu bénéficier de l'instauration de PHENELZINE (Nardil, comprimé, voie orale) dès le 14 septembre 2012, à la posologie de 45 mg par jour en suivant une augmentation progressive. Le 27 septembre 2012, l'interne de garde est appelé dans la soirée devant une rupture avec l'état antérieur. La patiente aurait été retrouvée prostrée dans sa chambre et somnolente. A l'examen neurologique, il existe un syndrome parkinsonien et

un fébricule faisant évoquer un syndrome sérotoninergique. La décision d'arrêter la PHENELZINE est prise. La patiente est placée sous surveillance clinique. Son état est rassurant, il n'y a aucune anomalie aux examens complémentaires. Le traitement par PHENELZINE, temporairement arrêté, a ensuite été réintroduit avant d'être définitivement abandonné. Un traitement par sismothérapie a finalement été instauré.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration de l'inhibiteur de monoamine oxydase, 13 jours avant le début des symptômes. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique ne répond à aucun des critères diagnostiques proposés par Sternbach, révisés par Radomski et établis par Dunkley. Le délai de survenue est de 13 jours.

Cas 16

Une femme de 89 ans, aux antécédents médicaux d'hypercholestérolémie, de prolapsus vaginal, de troubles mnésiques évoluant depuis 6 mois, de syndrome anxiodépressif, est traitée au long cours par INDAPAMIDE 1,25 mg + PERINDOPRIL ARGININE 5 mg (Bipreterax, comprimé, voie orale), ACIDE FOLIQUE (Spéciafoldine, comprimé, voie orale), OXAZEPAM (Seresta, comprimé, voie orale), FENOFIBRATE (Lipanthyl, comprimé, voie orale), RISPERIDONE (Risperdal oro, comprimé orodispersible, voie orale), PARACETAMOL 325 mg + TRAMADOL CHLORHYDRATE 37,5 mg (Ixprim, comprimé, voie orale) et FORTIMEL (compléments alimentaires). Elle est hospitalisée une première fois en gériatrie entre le 10 et le 23 mars 2012, pour aggravation de son syndrome dépressif, dénutrition sévère, fécalome et syndrome extrapyramidal. Dans un premier temps, elle est traitée par AMITRIPTYLINE (Laroxyl), NORDAZEPAM (Nordaz, comprimé, voie orale) et CYAMEMAZINE (Tercian), lesquels ont été remplacés par de l'ESCITALOPRAM (Seroplex, comprimé, voie orale) et l'OXAZEPAM (Seresta, comprimé, voie orale). Hospitalisée une seconde fois le 9 mai 2012, pour altération de l'état général et refus alimentaire. Le 12 mai 2012, elle présente un syndrome sérotoninergique sévère. La décision est d'arrêter l'ESCITALOPRAM (Seroplex), le FENOFIBRATE (Lipanthyl) et la RISPERIDONE (Risperdal oro). La patiente est sédaturée au DIAZEPAM (Valium) pendant 14 jours, on observe une régression progressive des symptômes. Deux culots de globules rouges lui sont transfusés le 13 mai 2012, pour corriger une anémie à

9.3g/dL, associée à un méléna. Du CLONAZEPAM (Rivotril) est administré du 23 mai 2012 au 01 juin 2012. Le PARACETAMOL 325 mg + TRAMADOL CHLORHYDRATE 37,5 mg (Ixprim, comprimé, voie orale) est remplacé par de l'OXYCODONE CHLORHYDRATE 5 mg (Oxynorm, gélule, voie orale). La patiente présente une évolution favorable du syndrome sérotoninergique.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, environ un mois et demi avant l'apparition des symptômes, associé au tramadol. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Les symptômes survenus chez cette patiente sont inconnus, par conséquent la classification des critères diagnostiques n'a pu être établie. Le délai de survenue est de 50 jours.

Cas 17

Une femme de 77 ans, aux antécédents de trouble bipolaire ancien, traitée au long cours avec TRAMADOL (Topalgic, comprimé, voie orale), LITHIUM (Teralithe, comprimé, voie orale), PANTOPRAZOLE (Eupantol, comprimé, voie orale), TROSPIUM CHLORURE (Ceris, comprimé, voie orale), LATANOPROST 0,005 % (Xalatan, collyre solution, voie ophtalmique), VALPROMIDE 300 mg (Depamide, comprimé, voie orale), CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE (Noctran, comprimé, voie orale) et depuis le 28 décembre 2009 par MIRTAZAPINE (Norset, comprimé, voie orale) avec une augmentation de dose le 22 janvier 2010. Deux jours après, elle est hospitalisée le 24 janvier pour troubles de la conscience suivis rapidement d'un coma nécessitant son intubation et son transfert en réanimation. Les traitements par MIRTAZAPINE, LITHIUM et TRAMADOL sont arrêtés avec reprise progressive de la conscience.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration récente d'un antidépresseur apparenté aux tricycliques (MIRTAZAPINE) et de son augmentation de dose deux jours avant l'apparition des symptômes. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une mise en jeu de son pronostic vital. Ce cas clinique ne répond à aucun des critères diagnostiques proposés par Sternbach, révisés par Radomski et établis par Dunkley. Le délai de survenue est de 27 jours après introduction de MIRTAZAPINE et de 2 jours après augmentation de la dose.

Cas 18

Une femme de 41 ans, aux antécédents familiaux d'obésité ayant été adressée par un médecin homéopathe à un cardiologue pour prescription de SIBUTRAMINE (Sibutral), malgré un simple problème de surpoids (Indice de masse corporelle à 25,8). Elle a consulté 8 jours plus tard, durant ses vacances, pour sensation de malaise général avec palpitations, tachycardie, sueurs, diarrhée, céphalées, anxiété, apparue dès l'instauration du traitement et mise sur le compte d'une majoration de son syndrome dépressif, motivant l'arrêt de la SIBUTRAMINE et le renouvellement de la PAROXETINE (Deroxat 20 mg, comprimé, voie orale), du ZOPICLONE (Imovane, comprimé, voie orale) ainsi que de l'ALPRAZOLAM (Xanax, comprimé, voie orale). Notion d'hospitalisation de courte durée aux urgences pour malaise syncopal.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'association SIBUTRAMINE – PAROXETINE. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. La Sibutramine a été retirée du marché en 2010, une étude à long terme a montré une augmentation du risque de complications cardiovasculaires et une efficacité modeste chez les patients traités par ce médicament anti-obésité. Ce cas clinique ne répond à aucun des critères diagnostiques proposés par Sternbach, révisés par Radomski et établis par Dunkley. Le délai de survenue est de 6 jours.

Cas 19

Une femme de 45 ans, aux antécédents médicaux de dépression, d'asthme, non précisé et porteuse d'une prothèse articulaire. Elle est traitée par CLOMIPRAMINE (Anafranil, comprimé, voie orale) pour mélancolie délirante le 16 février 2003. Elle a présenté un syndrome extra pyramidal sévère sous neuroleptiques imposant l'arrêt de ces derniers en février 2003. Le 15 mars 2003 survient une hyperthermie avec pic à 42°C associée à des sueurs, une tachycardie, une hypertension et des myoclonies. Le bilan avec ponction lombaire, électroencéphalogramme et tomodensitométrie cérébral est sans anomalie. Le bilan infectieux est négatif. Le dosage tricyclique est dans les normes. La patiente a présenté une évolution favorable en 48 heures après arrêt de CLOMIPRAMINE.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'instauration d'un antidépresseur tricyclique, trois semaines avant le début d'apparition des symptômes.

L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique répond aux critères diagnostiques révisés par Sternbach (myoclonies, diaphorèse, fièvre) et aux critères de Dunkley (clonus spontané). Il ne répond pas aux critères diagnostiques proposés par Radomski. Le délai de survenue est de 30 jours.

Cas 20

Un homme de 40 ans, aux antécédents médicaux de calculs des voies urinaires basses, est traité avec de la FLUOXETINE (Prozac, comprimé, voie orale) depuis 9 mois pour un syndrome dépressif. Quinze jours après l'augmentation de la posologie (40 mg/24h), survenu d'un état de prostration puis d'un syndrome confusionnel fébrile. A l'examen, le patient est mutique, fébrile (39,5 °C) avec une hypertonie généralisée. Il présente une rhabdomyolyse se traduisant avec des CPK à 4062 UI/l et une insuffisance rénale fonctionnelle. Le TDM cérébral et l'EEG sont normaux. La ponction lombaire est normale. Les taux sanguins de FLUOXETINE sont à doses thérapeutiques. Le patient présente une évolution favorable à l'arrêt du médicament et sous benzodiazépines.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant l'augmentation de la posologie de l'antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (FLUOXETINE), 15 jours avant le début d'apparition des symptômes. L'état du patient est jugé grave puisqu'il entraîne une prolongation de son hospitalisation. Ce cas clinique ne répond à aucun des critères diagnostiques proposés par Sternbach, révisés par Radomski et établis par Dunkley. Le délai de survenue est de 9 mois après l'introduction de la FLUOXETINE et de 15 jours après l'augmentation de la posologie.

Cas 21

Une femme de 49 ans a tenté de se suicider avec la prise de deux boîtes de MOCLOBEMIDE (Moclamine, comprimé, voie orale), quatre boîtes de PAROXETINE (Deroxat, comprimé, voie orale) et une plaquette d'HYDROXYZINE (Atarax, comprimé, voie orale) le 14 avril 2002 vers 14 heures. La patiente est admise aux urgences à 16H30, somnolente, en état d'agitation psychomotrice, avec un score de Glasgow à 15. L'évolution de son état est marquée par

l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, associant plusieurs symptômes : trismus, coma, rigidité extrapyramidale, hyperthermie maligne à 41,7°C et tachycardie à 150 battements par minute. Elle a été prise en charge en réanimation avec intubation, ventilation, sédation par MIDAZOLAM (Hypnovel), curarisation par BROMURE DE VECURONIUM (Norcuron) et par des manœuvres de refroidissement externe. Son état évolue vers un coma de stade 4 avec abolition de tous les réflexes du tronc cérébral et rigidité extrapyramidale. On observe une apparition soudaine d'une rhabdomyolyse sévère avec insuffisance rénale. Une cytololyse a été mise en évidence (transaminases : TGO à 1248 UI/l et TGP à 551 UI/l) avec une insuffisance hépatocellulaire (TP : 26%; Facteur V : 18% puis TP:16% et Facteur V:11%) motivant le transfert à l'hôpital Beaujon pour greffe hépatique. S'en suit une analyse toxicologique qui révèle une alcoolémie négative, des antidépresseurs tricycliques négatifs, une paracétamolémie négative ainsi qu'une barbitémie négative. Le 16 mai 2002, soit deux jours après l'apparition des premiers symptômes, la concentration plasmatique de PAROXETINE est de 224 nanogr/mL (Taux thérapeutique compris entre 10 et 50) et celle de MOCLOBEMIDE à 5492 nanogr/mL (Taux Thérapeutique compris entre 500 et 1500). On note également un doute sur une prise concomitante d'Ibuprofène non confirmée.

Commentaire : Une toxicité sérotoninergique est évoquée devant un surdosage volontaire avec une concentration en PAROXETINE presque 8 fois supérieure à la normale et une concentration en MOCLOBEMIDE presque 6 fois supérieure à la normale. L'état de la patiente est jugé grave puisqu'il entraîne une mise en jeu de son pronostic vital. Ce cas clinique ne répond pas aux critères diagnostiques proposés par Sternbach et Radomski, puisque le contexte clinique d'abus de substance, l'exclut. Il ne remplit pas la totalité des règles décisionnelles établies par Dunkley. Le délai de survenue est de un jour.

4 Résultats

4.1 Caractéristiques générales des cas

Parmi les 21 cas de toxicité sérotoninergique enregistrés dans la base de pharmacovigilance du CHU de Rouen, 14 ont rempli les critères diagnostiques de (et/ou):

- STERNBACH n= 4 soit 28,57 %
- RADOMSKI n= 5 soit 35,71 %
- HUNTER n= 5 soit 35,71 %

Les cas 10 et 16 n'ont pas été pris en compte, du fait que les symptômes soient inconnus. Les cas 3, 14 et 21 ont été exclus des critères de Sternbach et Radomski puisqu'il s'agit d'un abus de substance (tentative d'autolyse). Ces cas n'ont pas rempli les critères de Hunter. Les cas 12 et 13 ont été exclus des critères de Sternbach et Radomski puisqu'ils ne coïncident pas avec l'addition à un traitement établi ou à une augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique. Ces cas n'ont pas rempli les critères de Hunter.

Tableau 4. Cas de toxicité sérotoninergique remplissant les critères diagnostiques établis par Sternbach, Radomski et/ou Hunter parmi les 21 cas annoncés à la pharmacovigilance de Rouen

STERNBACH	RADOMSKI	HUNTER
<p> Cas 8 Agitation, myoclonie, diarrhées, tremblement, trouble de la coordination (ataxie)</p>	<p> Cas 8 Altération de l'état de conscience, myoclonie, tremblements + trouble de la coordination (ataxie), tachycardie, diarrhées, nervosité</p>	<p> Cas 8 Clonus spontané (clonie des 4 membres)</p>
<p> Cas 11 Modification de l'état psychique, myoclonie, fièvre</p>	<p> Cas 11 Altération de l'état de conscience, myoclonie, fièvre + hypotension, tachycardie</p>	<p> Cas 11 Clonus spontané (myoclonie des 4 membres)</p>
<p> Cas 9 Modification de l'état psychique, tremblements, diaphorèse</p>	<p> Cas 9 Altération de l'état de conscience, tremblements, fièvre, sudations + tachypnée (hyperventilation)</p>	<p> Cas 19 Clonus spontané (myoclonie)</p>
<p> Cas 19 Myoclonie, diaphorèse, fièvre</p>	<p> Cas 5 Etat comateux, rigidité (hypertonie), sudations + mydriase, tachycardie + hypotension</p>	<p> Cas 12 Clonus spontané (tremblement de repos compatible avec des myoclonies)</p>
	<p> Cas 7 Etat comateux, fièvre, rigidité (spasticité) + tachycardie, tachypnée, hypotension</p>	<p> Cas 14 Clonus spontané (clonies des membres inférieurs)</p>

Tableau 5. Cas de toxicité sérotoninergique remplissant partiellement les critères diagnostiques établis par Sternbach, Radomski et Hunter parmi les 21 cas annoncés à la pharmacovigilance de Rouen

	STERNBACH	RADOMSKI	HUNTER
Cas 1	Agitation Tremblement	Tremblement Nervosité Hypotension	Agitation Tremblement
Cas 2	Agitation Tremblement	Tremblement Nervosité Insomnie Mydriase	Agitation Tremblements
Cas 4	Confusion Hyperréflexie	Rigidité	Hypertonie musculaire
Cas 6	Tremblement	Tremblement Rigidité	Tremblement Hypertonie musculaire
Cas 15	Tremblement Fièvre	Tremblement Rigidité Fièvre	Tremblement Hypertonie musculaire et température > 38°C
Cas 17		Altération de l'état de conscience Etat comateux	
Cas 18	Diaphorèse Diarrhées	Sudation Nervosité Tachycardie Diarrhées	Agitation et diaphorèse
Cas 20	Fièvre	Rigidité Fièvre	Hypertonie musculaire et température > 38°C

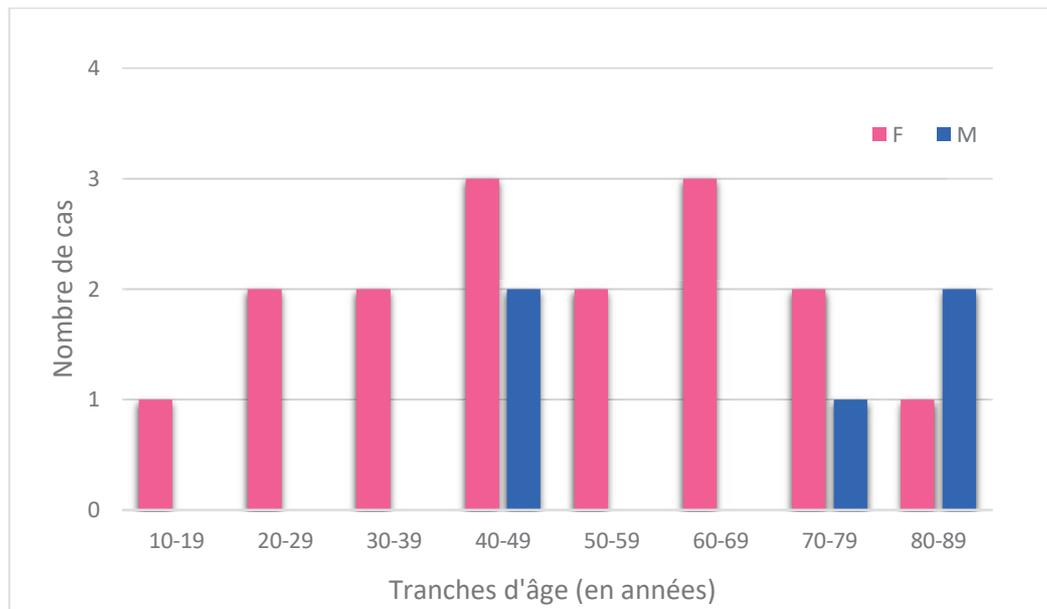


Figure 5. Nombre de cas de toxicité sérotoninergique annoncés à Rouen entre 1980 et 2022 par tranches d'âge et par sexe

L'âge moyen des patients est de 55 ans. Parmi les 21 cas, 76,2 % sont des femmes (soit n=16) et 23,8 % sont des hommes (soit n=5).

4.2 Signes et symptômes : spectre de gravité

Au cours d'une toxicité sérotoninergique, les patients présentent une combinaison de symptômes neuromusculaires, neurovégétatifs et mentaux.

Concernant les symptômes neuromusculaires, 7 patients ont présenté des tremblements (cas 1, 2, 6, 8, 9, 12 et 15) ; 4 patients ont présenté des myoclonies (cas 3, 11, 12 et 19) ; 9 patients ont présenté de la rigidité (cas 4, 5, 6, 7, 13, 15, 19, 20, 21) ; 2 patients ont présenté un clonus (cas 8 et 14) ; aucun patient n'a présenté une hyperréflexie des membres.

Concernant les symptômes neurovégétatifs, 10 patients ont présenté une hyperthermie (cas 3, 5, 7, 11, 12, 13, 15, 19, 20, 21) ; 4 patients ont présenté une diaphorèse (cas 5, 9, 18, 19) ; 7 patients ont présenté une tachycardie (cas 5, 7, 8, 11, 18, 19 et 21) ; 2 patients ont

présenté une mydriase (cas 2 et 5) ; 1 patient a présenté une hypertension (cas 13) ; 4 patients ont présenté une hypotension (cas 1, 5, 7 et 11) ; aucun patient n'a présenté des frissons.

Concernant les symptômes mentaux, 6 patients ont présenté une confusion (cas 4, 9, 11, 12, 13 et 20) ; 4 patients ont présenté une agitation (cas 1, 2, 8 et 21) ; 7 patients étaient dans le coma (cas 3, 5, 7, 13, 14, 17, 21) ; 2 patients ont présenté une anxiété (cas 9 et 18) ; 1 patient a présenté une hallucination (cas 4).

Concernant les symptômes digestifs, 2 patients ont eu une diarrhée (cas 8 et 18).

Tableau 6. Signes et symptômes de toxicité sérotoninergique notifiés dans les 21 cas annoncés à la pharmacovigilance de Rouen

Catégorie	Signes et symptômes	Nombre de cas (%)
Neuromusculaire	Rigidité	9 (42,9%)
	Tremblements	7 (33,3%)
	Myoclonies	4 (19%)
	Clonus (spasmes musculaires rythmés qui peuvent être spontanés, inductibles ou oculaires)	2 (9,5%)
	Hyperréflexies (réflexes accrus)	0
Neurovégétatif	Fièvre	10 (47,6%)
	Tachycardie	7 (33,3%)
	Diaphorèse (transpiration)	4 (19%)
	Hypotension	4 (19%)
	Mydriase (pupilles dilatées)	2 (9,5%)
	Hypertension	1 (4,8%)
Etat mental	Coma	7 (33,3%)
	Confusion	6 (28,6%)
	Agitation	4 (19%)
	Anxiété	2 (9,5%)
	Hallucinations	1 (4,8%)
Digestifs	Diarrhées	2 (9,5%)

Tableau 7. Symptômes notifiés dans les cas de toxicité sérotoninergique de la base de données de pharmacovigilance de Rouen

Les symptômes en italique ne font pas partie des critères diagnostiques de toxicité sérotoninergique.

1	<p>Agitation</p> <p>Tremblements des mains</p> <p>Constipation</p> <p><i>Somnolence</i></p> <p>Hypotension</p> <p><i>Sensations vertigineuses</i></p>
2	<p>Agitation</p> <p><i>Insomnie sévère</i></p> <p>Tremblements</p> <p>Constipation</p> <p>Mydriase</p> <p><i>Sécheresse buccale</i></p>
3	<p><i>Choc</i></p> <p>Hyperthermie maligne</p> <p>Hypertonie</p> <p>Coma</p>
4	<p>Confusion mentale</p> <p>Hallucination</p> <p>Syndrome pyramidal (spasticité)</p>

5	<p>Sueurs, rouge</p> <p><i>Dyspnéique</i></p> <p>Vomissements</p> <p>Mydriase bilatérale aréactive</p> <p>Hypertonie de l'hémicorps droit sans signes méningés</p> <p>Patient marbré jusqu'à l'abdomen</p> <p>Tachycarde à 170 battements par minute</p> <p>Etat de choc</p> <p>Coma fébrile (Glasgow 3)</p>
6	<p><i>Trismus</i></p> <p>Tremblement</p> <p>Rigidité des membres</p>
7	<p>Syndrome spastique des 4 membres</p> <p><i>Polypnée</i></p> <p>Tachycardie</p> <p>Hypotension</p> <p>Coma fébrile</p>
8	<p>Malaise avec perte de connaissance sans amnésie des faits au réveil avec prodromes</p> <p>Diarrhées</p> <p>Vomissements</p> <p><i>Palpitations</i></p> <p>Agitation motrice</p> <p>Tachycardie</p> <p>Clonie des 4 membres</p> <p>Tremblements et <i>dyspepsie</i> depuis l'instauration du médicament</p> <p><i>Ataxie</i></p>

<p>9</p>	<p>Tremblements permanents prédominant à l'hémicorps gauche</p> <p><i>Hyperventilation</i></p> <p>Sueurs</p> <p>Confusion (ne répond pas aux ordres simples)</p> <p><i>Discours évoquant des éléments psychotiques</i></p> <p>Symptomatologie anxieuse</p>
<p>10</p>	<p>Pas de symptômes notifiés</p>
<p>11</p>	<p>Syndrome confusionnel</p> <p>Myoclonies des 4 membres</p> <p><i>Désaturation en oxygène à 83%</i></p> <p>Pression artérielle imprenable</p> <p>Tachycarde à 170/min</p> <p>Syndrome fébrile à 38,8 °C</p>
<p>12</p>	<p>Syndrome confusionnel en contexte fébrile</p> <p><i>Troubles de la vigilance avec somnolence</i></p> <p>Tremblement de repos compatible avec des myoclonies</p> <p><i>Syndrome dysexécutif</i></p>
<p>13</p>	<p>Propos incohérents</p> <p><i>Mouvements anormaux</i></p> <p><i>Troubles de la conscience</i></p> <p>Rigidité des 4 membres</p> <p>Tension artérielle à 221/100 mmhg</p> <p>Température à 39,2°C</p> <p><i>Hyperglycémie à 41 mmol/l</i></p> <p><i>Coma</i></p>

14	<p><i>Pneumopathie d'inhalation</i></p> <p>Clonies des membres inférieurs</p> <p>Coma</p>
15	<p><i>Rupture avec l'état antérieur</i></p> <p><i>Prostré dans sa chambre somnolente</i></p> <p>Syndrome parkinsonien (tremblements, lenteur, raideur)</p> <p>Fébricule faisant évoquer un syndrome sérotoninergique</p>
16	Pas de symptômes notifiés
17	<p><i>Troubles de la conscience suivi d'un</i></p> <p>Coma</p>
18	<p><i>Palpitations</i></p> <p>Tachycardie</p> <p>Sueurs</p> <p>Diarrhée</p> <p><i>Céphalées</i></p> <p>Anxiété</p>
19	<p>Hyperthermie avec pic à 42°C</p> <p>Sueurs</p> <p>Tachycardie</p> <p>Hypertonie</p> <p>Myoclonies</p>

20	<p><i>Prostration</i></p> <p>Syndrome confusionnel fébrile</p> <p>Patient <i>mutique</i> fébrile (39,5 °C)</p> <p>Hypertonie généralisée</p> <p><i>Rhabdomyolyse sévère</i></p> <p><i>Insuffisance rénale fonctionnelle</i></p>
21	<p><i>Somnolente</i></p> <p>Etat d'agitation psychomotrice</p> <p><i>Trismus</i></p> <p>Rigidité extrapyramidale</p> <p>Hyperthermie maligne à 41,7</p> <p>Tachycardie a 150/min</p> <p><i>Rhabdomyolyse sévère</i></p> <p><i>Insuffisance rénale</i></p> <p>Coma</p>

Tableau 8. Signes et symptômes associés au TOP 3 des médicaments les plus fréquemment rencontrés lors d'une toxicité sérotoninergique enregistrée dans la base de pharmacovigilance du CHU de Rouen

	Venlafaxine (n=7)	Paroxétine (n=5)	Phénelzine (n=3)
Hyperthermie	4 (57%)	1 (20%)	3 (100%)
Rigidité	3 (43%)	1 (20%)	3 (100%)
Confusion	3 (43%)	1 (20%)	0 (0%)
Myoclonies	3 (43%)	0 (0%)	0 (0%)
Coma	3 (43%)	1 (20%)	2 (40%)
Tachycardie	2 (29%)	2 (40%)	2 (40%)
Clonie	2 (29%)	0 (0%)	0 (0%)
Agitation	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)
Tremblements	0 (0%)	3 (60%)	1 (20%)
Diaphorèse	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)

La majorité des cas étaient graves, puisqu'ils représentent 90,5% (soit n=19). Parmi eux, 12 cas (60%) ont entraîné une prolongation de l'hospitalisation, 3 cas (15%) ont mis en jeu le pronostic vital des patients, 3 cas (15%) ont relevé d'une tentative d'autolyse dont 1 cas a conduit au décès. Au total 2 cas (10%) ont mené au décès des patients.

Parmi les 19 cas graves répertoriés, 7 cas ont nécessité une prise en charge en réanimation (soit 36,8%) ; 3 cas ont entraîné une prise en charge avec du DANTROLENE (Dantrium, voie intraveineuse) dans un contexte d'urgence vitale (soit 15,8%) ; 3 cas ont amené à l'instauration d'un traitement antibiotique probabiliste (soit 15,8%). Aucun patient n'a reçu des antagonistes de la sérotonine.

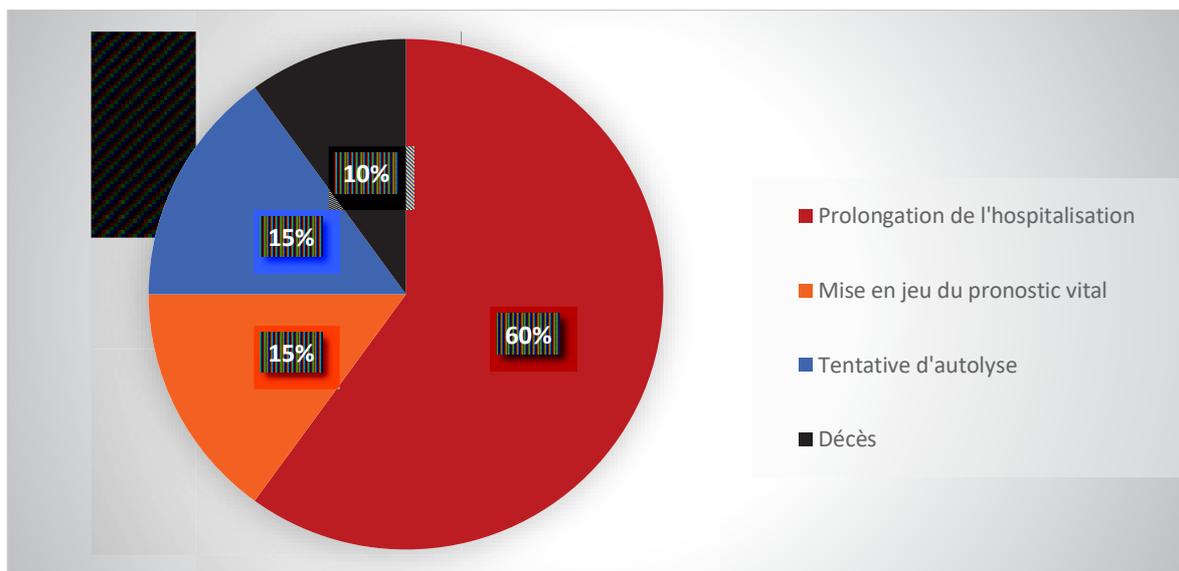


Figure 6. Répartition des cas graves de toxicité sérotoninergique annoncés à Rouen entre 1980 et 2022

4.3 Circonstances de survenue

Tableau 9. Circonstances de survenue d'une toxicité sérotoninergique lors de monothérapie et d'association d'agents sérotoninergiques dans les 21 cas annoncés à la pharmacovigilance de Rouen

Plusieurs circonstances possibles par patient. Les numéros entre parenthèses correspondent au numéro des cas de toxicité sérotoninergique provenant de la base de données de pharmacovigilance du CHU de Rouen.

Circonstances	Nombres de cas
Monothérapie (n=7 cas)	
Introduction du traitement (1, 2, 8, 15, 19)	5
Augmentation de la posologie (2, 15, 20)	3
Substitution de traitement	0
Surdosage intentionnel ou accidentel	0
Non précisé	0
Association (n=14 cas)	
Introduction du traitement (3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 17, 18)	10
Augmentation de la posologie (5, 17)	2
Substitution de traitement (10, 16)	2
Surdosage intentionnel ou accidentel (3, 14, 21)	3
Non précisé (13)	1

La survenue de toxicité sérotoninergique se présente principalement lors d'association d'agents sérotoninergiques. Sur les 21 cas répertoriés au sein de la base de pharmacovigilance, 14 cas soit 67% sont apparus dans un contexte d'association. Les circonstances d'apparition lors de monothérapie sont moindres, puisqu'elles représentent 34% des cas.

4.4 Délai de survenue

Le délai de survenue moyen correspond au temps entre le début du toxidrome (apparition des premiers symptômes) et la dernière modification du médicament sérotoninergique (introduction, augmentation ou surdosage).

Le nombre de cas total considéré pour effectuer les calculs correspond à n=18, les autres cas ne disposent pas d'informations complètes pour établir un délai de survenue.

On relève 9 cas (50%) qui sont apparus au cours de la première semaine dont 3 cas (16,7%) sont apparus le 1er jour (dans un contexte d'autolyse). Il s'agit des cas 3, 14, 21 (contexte d'autolyse) ainsi que des cas 6, 7, 11, 12, 17, 18.

On relève 1 cas (5,6 %) qui est apparu au cours de la deuxième semaine. Il s'agit du cas 15.

On relève 4 cas (22,2 %) qui sont apparus au cours de la troisième semaine. Il s'agit des cas 2, 4, 8, 20.

On relève 3 cas (16,7 %) qui sont apparus au cours de la quatrième semaine. Il s'agit des cas 1, 9, 19.

On relève 1 cas (5,5 %) qui sont apparus au cours de la cinquième semaine ou plus. Il s'agit des cas 16.

La majorité des cas (16 soit 89%) était associés à un changement pour au moins un médicament sérotoninergique durant le mois précédent l'apparition du toxidrome sérotoninergique. Le délai de survenue moyen est de 14,4 jours.

4.5 Evolution

La majorité des patients s'améliorent complètement après leur admission à l'hôpital. En effet, 15 patients (71%) ont vu leur état se résoudre complètement.

Pour 3 patients (14%), leur état était en cours de résolution au moment où les cas ont été notifiés. Un cas a entraîné une résolution de l'état de la patiente avec des séquelles.

Pour 2 patients (10%), l'évolution de leur état a abouti à un décès dont un cas après une tentative d'autolyse.

Pour la totalité des cas (n= 17), au moins un médicament sérotoninergique a été abandonné ou le dosage a été diminué après l'apparition du toxidrome, généralement le jour où il est apparu.

Les cas apparus dans un contexte d'autolyse et/ou ayant entraîné un décès n'ont pas été pris en compte lors du calcul de ces pourcentages.

4.6 Exposition aux médicaments présentant des propriétés potentiellement sérotoninergiques

Au total, les patients ont été exposés à 98 médicaments avant leur prise en charge par des professionnels de santé, ce qui représente un traitement comportant en moyenne 4,7 médicaments par patient parmi lesquels 43% (n=42) ont des propriétés sérotoninergiques potentielles, décrites dans la littérature.

La majorité était exposée à des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et aux inhibiteurs mixtes de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNa), dans une moindre mesure aux antidépresseurs imipraminiques (1 cas) et aux normothymiques (1 cas).

Pour la totalité des cas (n= 17), au moins un médicament sérotoninergique a été abandonné ou le dosage a été diminué après l'apparition du toxidrome, généralement le jour où celui-ci est apparu.

Les cas apparus dans un contexte d'autolyse et/ou ayant entraîné un décès n'ont pas été pris en compte.

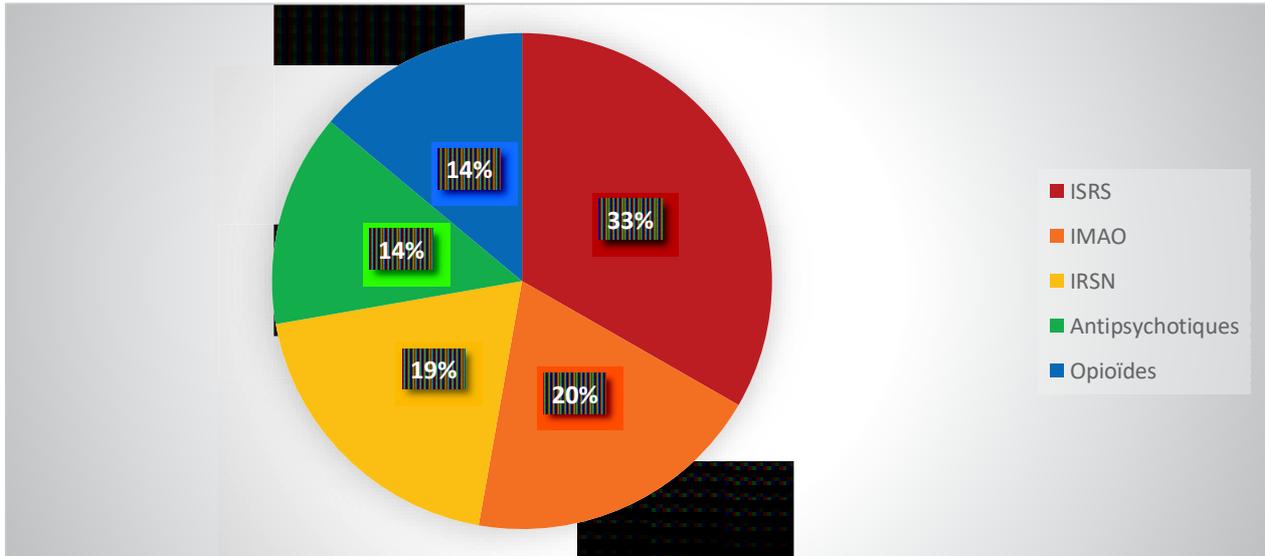


Figure 7. Top 5 des classes médicamenteuses les plus impliquées dans la survenue d'une toxicité sérotoninergique annoncés à Rouen

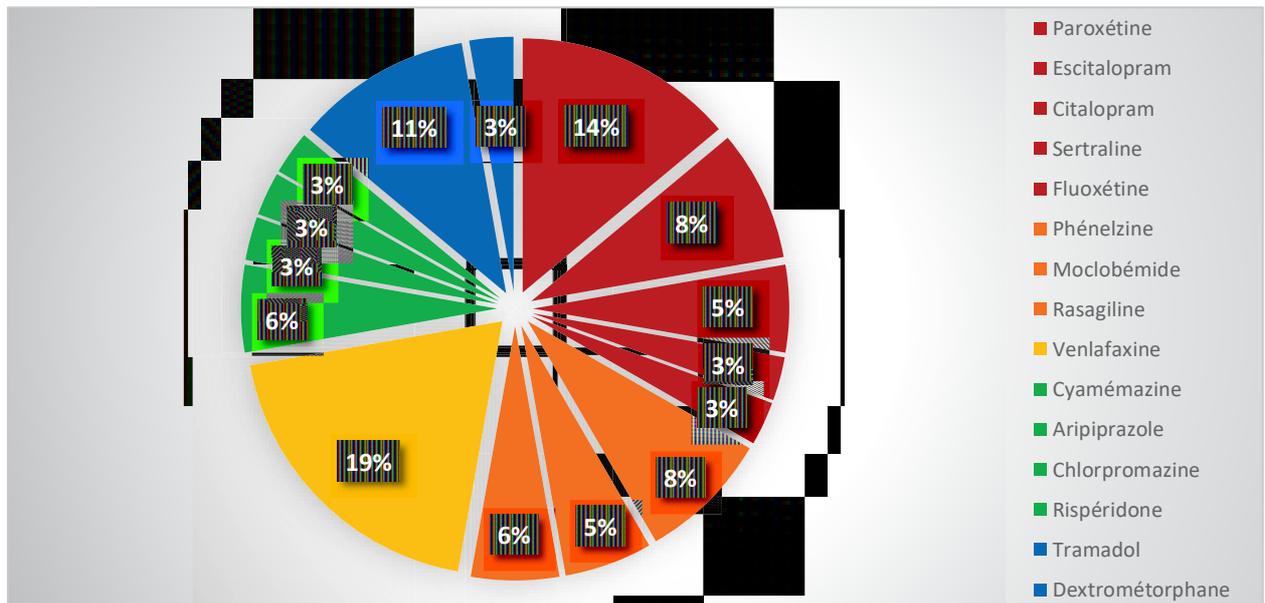


Figure 8. Médicaments les plus impliqués dans la survenue d'une toxicité sérotoninergique annoncés à Rouen

4.7 Molécules incriminées et mécanismes d'action

Tableau 10. Médicaments associés au développement de la toxicité sérotoninergique, classés en fonction de leur mécanisme d'action (Jurek et al. 2019), (Scotton et al. 2019), (Bijl 2004)

	Inhibition de la recapture de la sérotonine	Inhibition du métabolisme de la sérotonine	Augmentation du relargage de sérotonine	Agoniste des récepteurs post-synaptiques	Antagoniste 5HT2A
ISRS	Citalopram Escitalopram Fluoxétine Paroxétine Sertraline				
IRSNa	Venlafaxine				
Tricycliques	Clomipramine				
IMAO		Moclobémide Phénelzine Rasagiline			
Autres antidépresseurs			Mirtazapine	Mirtazapine	
Opiacés	Tramadol		Tramadol		
Antiémétiques	Ondansétron Métoclopramide			Métoclopramide	
Antitussifs	Dextrométhorpane		Dextrométhorpane		
Normothymique				Lithium	
Antiparkinsonien			L-DOPA/Carbidopa		
Antipsychotique (2^{ème} génération)					Aripiprazole Rispéridone Clozapine
Anti-obésité	Sibutramine				

4.8 Résumé des tableaux

Tableau 11. Critères diagnostiques établis par Sternbach, Radomski et/ou Hunter en fonction des cas de toxicité sérotoninergique du CHU de Rouen

Numéro des cas	Critères diagnostiques établis par Sternbach, Radomski et/ou Hunter, <u>entièrement</u> remplis	Critères diagnostiques établis par Sternbach, Radomski et/ou Hunter, <u>partiellement</u> remplis
1		x
2		x
3		
4		x
5	x	
6		x
7	x	
8	x	
9	x	
10		
11	x	
12	x	
13		
14	x	
15		x
16		
17		x
18		x
19	x	
20		x
21		

5 Discussion

Caractéristiques générales

Il est difficile d'établir un profil de patients prédisposés à la survenue d'une toxicité sérotoninergique. Toutefois, on observe qu'à travers les résultats du CRPV de Rouen, la plupart des patients concernés sont des femmes (76,2%) mais en parallèle se sont également elles qui sont le plus souvent atteintes de dépression et par conséquent, l'exposition à des doses de médicaments sérotoninergiques est plus élevée. La maladie est deux fois moins fréquente chez l'homme, les symptômes sont différents et la réponse aux antidépresseurs n'est pas comparable.

Une récente étude provenant de l'Université Laval à Québec met en exergue la raison pour laquelle la dépression majeure affecterait différemment l'homme et la femme. D'après la Professeure Ménard, « le cortex préfrontal est impliqué dans la régulation de l'humeur mais aussi dans l'anxiété et la perception de soi. Cette région n'est pas altérée chez les souris mâles soumises à un stress chronique ni chez les hommes atteints de dépression. Ces résultats suggèrent que le stress chronique altère la barrière du cerveau différemment selon le sexe ».

En comparaison aux données enregistrées au sein du CRPV de Nantes, les femmes représentent jusqu'à 75% des toxicités sérotoninergiques, contre 76,2% à Rouen. Ce pourcentage est similaire aux résultats de l'étude Swissmedic entre 1998 et 2009, pour qui la majorité des cas est également représentée par des femmes à 75%.

L'âge moyen de survenue du toxidrome, rapporté par le CRPV de Nantes est de 58 ans, celui du CRPV de Rouen est de 55 ans. La littérature scientifique évoque l'apparition de toxicité sérotoninergique à tout âge, bien qu'aucun cas pédiatrique n'ait été recueilli.

L'âge moyen plus élevé dans d'autres revues plus anciennes (58 versus 40 ans) pourrait refléter une augmentation de prescription d'agents sérotoninergiques, notamment des antidépresseurs, au troisième âge (Chassot et al. 2012).

La correspondance des résultats est de ce fait appréciable.

Les manifestations cliniques de toxicité sérotoninergique vont d'à peine perceptibles à la mort. Le décès d'une patiente de 18 ans, Libby Zion, à New York, il y a près de 40 ans demeure l'exemple le plus connu et le plus dramatique de cette toxicité évitable. Elle a d'abord été diagnostiquée comme ayant la grippe puis ses symptômes ont progressé sur une période de 24 heures malgré le traitement, ce qui a conduit à des crises, une hyperthermie, un clonus généralisé, une rigidité musculaire, une insuffisance respiratoire et la mort en raison d'une toxicité sérotoninergique non reconnue. Son association de médicaments stimulant la sérotonine comprenait mépéridine, phénelzine, chlorphéniramine, et de l'halopéridol. A l'autopsie, il y avait des traces de cocaïne dans certains de ses échantillons de tissus (Talton 2020).

La complexité pour les cliniciens réside dans le fait que les symptômes légers peuvent facilement passer inaperçus. Par exemple, l'anxiété peut être mise sur le compte d'une aggravation psychiatrique ou neurologique. Dans ce cas, une augmentation par inadvertance de la dose de l'agent causal ou l'association d'un médicament pro-sérotoninergique peut provoquer des complications et une détérioration clinique spectaculaire (Spreux-Varoquaux 2013). Il faut se rappeler que tous les patients ne commencent pas par révéler des symptômes légers et peuvent présenter une détresse modérée ou sévère (Talton 2020).

Les caractéristiques cliniques d'une toxicité sérotoninergique peuvent évoquer plusieurs maladies. Le diagnostic est établi sur la base de quelques critères bien précis, qu'ont établis Sternbach, Radomski et Hunter au cours du temps. Il n'existe pas de marqueurs biochimiques pour appuyer le diagnostic, il s'agit d'un diagnostic purement clinique.

Parmi les 21 cas de toxicité sérotoninergique enregistrés dans la base de pharmacovigilance du CHU de Rouen, 14 ont rempli les critères diagnostics de Sternbach, Radomski et/ou Hunter.

Les cas regroupés dans le tableau 5 montrent que même si les patients ne remplissent pas les critères diagnostics, on ne peut pas exclure la présence d'une toxicité sérotoninergique. Le diagnostic de toxicité sérotoninergique a nettement été posé au cas 20. L'apparition de fièvre avec une hypertonie généralisée 15 jours après une augmentation de posologie se trouve en faveur de cette évaluation. Toutefois, ce cas ne remplit pas les critères de Hunter, il aurait fallu avoir la présence d'un clonus oculaire ou inductible en plus des symptômes observés, pour que le cas remplisse cette règle décisionnelle. Il ne remplit que deux critères

majeurs de Radomski (rigidité et fièvre) et une unique manifestation clinique des critères proposés par Sternbach (fièvre). Les symptômes retranscrits dans le cas 17 comprennent la survenue d'un trouble de la conscience suivi d'un état comateux. Tel que mentionné, le critère coma ne permet pas de mettre en avant la fiabilité des critères diagnostiques, pourtant il est fort probable qu'avant de parvenir à un état comateux, le patient ait très certainement présenté des symptômes pouvant être intégrés dans les différents tableaux.

En effet, une application stricte des critères diagnostiques initialement proposés par Sternbach a potentiellement écarté ce qui est maintenant reconnu comme signes légers, précurseurs ou subaigus du diagnostic (Spreux-Varoquaux 2013), comme en témoigne le cas 2. Les critères de Sternbach incluent seulement l'agitation et les tremblements de la patiente, tandis que Radomski permet d'inclure l'apparition d'une mydriase et d'insomnie comme étant évocateurs d'une toxicité sérotoninergique.

A travers une étude de (Chiew et Buckley 2022), sur les 55 cas mortels examinés, 12 (22 %) étaient peu susceptibles d'être une toxicité de la sérotonine. Les critères de Sternbach et Radomski ont été remplis par 25 (45 %), 20 (36 %) n'avaient pas de données suffisantes et 10 (18 %) répondaient à un critère d'exclusion. Peu d'entre eux présentaient des informations suffisantes pour déterminer si les critères de Hunter étaient remplis, seuls 13 (24%) ont été documentés comme répondant aux critères, les 42 autres (76%) avaient des données insuffisantes.

Par conséquent, un certain nombre de cas se retrouvent omis en raison des critères de sélectivités proposés par Sternbach, Radomski et Hunter. Le fait que d'autres cas puissent être omis, peut-être expliqué par le manque de précision des symptômes mais également par le manque d'informations dans les dossiers des patients du CHU de Rouen. Ce point est retrouvé à travers l'étude exposée par (Chiew et Buckley 2022) dans laquelle très peu de rapports de cas contenaient suffisamment d'informations pour déterminer si les critères de Hunter étaient remplis, seuls 13 (24%) d'entre eux documentés comme répondant aux critères cliniques. Les 42 autres (76 %) ne contenaient pas suffisamment de données pour les critères de Hunter. Ceci était souvent dû au fait que la présence ou l'absence de clonus n'a pas été enregistrée. Il est possible que dans certains cas cela soit dû à l'impossibilité de provoquer le clonus chez les patients présentant une rigidité sévère (Chiew et Buckley 2022).

L'une des principales préoccupations des critères de Sternbach est leur faible spécificité potentielle. Par exemple, une combinaison de symptômes pourrait consister en des modifications de l'état mental, agitation et fièvre. Cependant, cette configuration est communément retrouvée dans de nombreuses conditions médicales. Il est important de se rappeler que les critères de Sternbach nécessitent la présence d'un agent sérotoninergique, l'absence d'agent neuroleptique et l'exclusion d'autres étiologies possibles. D'après leurs concepteurs, les critères de Hunter ont une meilleure sensibilité et spécificité que les critères de Sternbach (Dunkley et al. 2003).

Par conséquent, les critères de Hunter ont été largement recommandés comme étant le « Gold Standard » de la toxicité sérotoninergique mais leur sensibilité et leur spécificité ont peut-être été largement surestimées (Werneke et al. 2020).

L'exigence du critère de Hunter nécessitant la présence d'un clonus sous ses différentes formes ou d'une combinaison de tremblements et d'hyperréflexie pour le diagnostic peut également être trop restreinte. Par exemple, les patients qui ont développé une rigidité importante peuvent être limités dans leur capacité à effectuer certains mouvements (Boyer et Shannon, 2005). Le clonus et l'hyperréflexie peuvent ne pas être visibles chez les patients pour qui la polyneuropathie périphérique masque les signes des neurones moteurs supérieurs (Prakash et al, 2014).

Signes et symptômes : spectre de gravité

La gamme des symptômes et leur sévérité est dépendante du degré de stimulation sérotoninergique intra-synaptique (Spreux-Varoquaux 2013).

D'après le tableau 4, on observe que la rigidité, la fièvre et le coma sont respectivement les symptômes neuromusculaires, neurovégétatifs et mentaux, les plus fréquemment apparents, tant dis que les données de base de la pharmacovigilance en France entre janvier 1985 et mai 2013 recensent les tremblements, la fièvre et la confusion comme étant les symptômes typiques le plus souvent rencontrés, respectivement dans les catégories évoquées précédemment.

L'hyperthermie est le symptôme qui apparaît en première ligne dans le cadre de ces deux analyses. Les causes de l'élévation de la température peuvent être différentes. Deux mécanismes physiopathologiques entraînent une élévation de la température corporelle.

L'hyperpyrexie désigne une température corporelle élevée dans le contexte d'une régulation accrue de l'hypothalamus par les pyrogènes (agents, produits, composés, enzymes, substances) dans le contexte d'un ajustement du système hypothalamique médié par les substances. C'est une élévation non infectieuse de la température corporelle. On pense que la température élevée au cours d'une toxicité sérotoninergique provient d'une production incontrôlée de chaleur, due à une activité musculaire accrue (Werneke et al. 2020). Cela provient de l'hyperexcitabilité et des effets sérotoninergiques directs sur les muscles (Boyer et Shannon, 2005 ; Rehman et deBoisblanc, 2014 ; Wappler et al. 2001). Comme les pyrogènes ne sont pas en jeu, la température élevée peut ne pas être réductible par des médicaments antipyrétiques. Le traitement nécessite plutôt des mesures physiques de refroidissement (Werneke et al. 2020). Une température centrale réelle > 105,8°F provoque des lésions cellulaires irréversibles, des lésions cérébrales et la mort (Werneke et al. 2020). Le rôle du récepteur 5-HT_{2A} a été suggéré depuis qu'il a été démontré que les antagonistes de la 5HT₂ empêchaient l'hyperthermie dans les expériences sur les animaux (Isbister et Whyte, 2002).

Cependant, la littérature scientifique stipule que la survenue d'une toxicité sérotoninergique peut se produire en l'absence d'une température élevée, même dans les cas sévères (Werneke et al. 2020).

Les dix cas provenant de la base de données de pharmacovigilance du CHU de Rouen, pour lesquels une hyperthermie a été déterminée, étaient des cas graves dont un a mené au décès, néanmoins l'hyperthermie n'y a pas été spécifiée.

Par exemple, dans une étude portant sur 469 patients surdosés en inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, 14 % des patients ayant reçu un surdosage d'inhibiteur de la toxicité de la sérotonine, seul un avait une température élevée et aucun n'a développé de toxicité sérotoninergique sévère. Alors que la moitié des patients qui ont ingéré des IMAO

(le plus souvent du moclobémide) en combinaison avec un agent sérotoninergique présenteront au moins une toxicité sérotoninergique modérément sévère.

L'incidence en cas de surdosage est plus facile à quantifier car de telles études utilisent généralement les critères de Hunter et n'incluent que les cas modérés à graves. La toxicité de la sérotonine est raisonnablement fréquente dans les surdosages d'antidépresseurs sérotoninergiques (Chiew et Buckley 2022).

Les tremblements, la tachycardie et la confusion étaient également des symptômes très communs. Le clonus étant presque indispensable à la qualification des critères de Hunter, est quant à lui peu rapporté puisqu'il ne représente que 2 cas sur 21. L'hyperréflexie et les clonies (spontanées ou induites) sont particulièrement fréquentes au niveau des extrémités inférieures (Jurek et al. 2019). La patiente attribuée au cas 14 a présenté des clonies aux membres inférieurs.

D'après le tableau 8, 100% des cas ayant présenté une toxicité sérotoninergique suite à l'administration de phénelzine ont présenté une hyperthermie et une rigidité et aucun n'a présenté de confusion, de myoclonie, de clonie ou d'agitation. 60% des cas ayant présenté une toxicité sérotoninergique suite à l'administration de paroxétine ont présenté des tremblements et une agitation tandis qu'aucun n'a eu de clonie ou de myoclonie. 57% des cas ayant présenté une toxicité sérotoninergique suite à l'administration de venlafaxine ont présenté une hyperthermie et aucun n'a eu de tremblement, d'agitation ou de diaphorèse.

D'après le tableau 6 de (Moss et Hendrickson 2019) ci-dessous, la première ligne répertorient la fréquence de survenue des symptômes tel que l'hyperreflexie, les myclonies, le clonus et les tremblements, reflète l'importance de ces critères dans la survenue d'une toxicité sérotoninergique. En effet, dans cette étude, 65% des patients étaient concernés par ces symptômes et ceux quel que soit les différents mécanismes d'actions.

TABLE 6. Signs and Symptoms Associated With Top 5 Single-Agent Exposures

	Bupropion	Citalopram	DXM	Fluoxetine	Sertraline
Hyperreflexia/myoclonus/clonus/tremor	20 (67%)	26 (60%)	28 (62%)	11 (58%)	42 (78%)
Agitation	12 (40%)	16 (37%)	12 (27%)	4 (21%)	19 (35%)
Seizures	11 (37%)	9 (21%)	1 (2%)	4 (21%)	3 (6%)
Hyperthermia	0 (0%)	3 (7%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (2%)
Tachycardia	10 (33%)	11 (26%)	13 (29%)	6 (32%)	19 (35%)
Total cases	30	43	45	19	54

DXM indicates dextromethorphan.

Parmi les symptômes sévères de la littérature figurent une fièvre de plus de 38,5 °C (101,3 °F), la confusion, le delirium, le clonus soutenu ou la rigidité et la rhabdomyolyse (Foong et al. 2018).

Les patients manifestant une toxicité potentiellement mortelle présentent une hyperthermie, une rigidité croissante (en particulier au niveau des troncs) et une hypertonicité progressive compromettant par la suite la fonction respiratoire.

Seules les associations de médicaments sérotoninergiques agissant directement par des mécanismes différents peuvent porter la concentration de sérotonine intra-synaptique à une concentration mettant en jeu le pronostic vital des patients (Chiew et Buckley 2022).

Werneke et al ont effectué une revue systématique et une méta-analyse de tous les cas de toxicité sérotoninergique dans la littérature entre 2004 et 2014. Ils ont examiné 299 rapports de cas de toxicité de la sérotonine dont 15,4% étaient des surdosages intentionnels. Ce résultat est identique à la proportion des cas du CHU de Rouen puisque 15% ont relevé d'une tentative d'autolyse.

Dans l'ensemble, 39,2% des 291 patients, pour lesquels des informations sur le traitement étaient disponibles, ont dû être placés en soins intensifs, avec une mortalité de 6,4 % (Chiew et Buckley 2022), en parallèle, le pronostic vital de 15% des patients du CHU de Rouen a été mis en jeu, avec une mortalité de 10%.

Dans les cas graves, une prise en charge agressive aux soins intensifs est nécessaire, tandis que les personnes présentant des caractéristiques modérées doivent être admises en observation et sous surveillance des systèmes vitaux jusqu'à la disparition des symptômes, avec un seuil bas pour intensifier la prise en charge en cas de signes précoces de détérioration.

Ces patients peuvent généralement être surveillés pendant 6 heures, si les signes vitaux et l'état mental restent normaux, sans signe d'hyperexcitabilité neuromusculaire (en particulier le clonus ou l'hyperréflexie), ils peuvent être renvoyés chez eux avec un suivi étroit (Scotton et al. 2019).

La sévérité clinique peut aller d'une forme légère difficilement identifiable à une forme grave potentiellement létale avec acidose métabolique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aigüe, crises comitiales, coagulation intravasculaire disséminée et détresse respiratoire aigüe (Chassot et al. 2012).

Certains symptômes que l'on retrouve dans les observations ne font pas partie des symptômes caractérisant la toxicité sérotoninergique, comme elle est relatée dans la littérature. C'est le cas de la somnolence, des sensations vertigineuses, de la sécheresse buccale, du trismus, de polypnée, des palpitations, des dyspepsies, de l'ataxie, d'un discours évoquant des éléments psychotiques, d'une désaturation de l'oxygène, de somnolence, de syndrome dysexécutif, de l'hyperglycémie, de pneumopathie d'inhalation, d'un état de prostration, de troubles de la conscience, de céphalées. Parmi les 21 cas, 4 patients ont présenté une somnolence, 2 patients ont présenté des palpitations, 2 autres ont présenté une prostration, 2 ont eu une rhabdomyolyse sévère et 2 autres une insuffisance rénale fonctionnelle.

La transmission des symptômes, au travers des comptes rendus rédigés par les médecins est à prendre avec précaution.

Dans le cas 14 par exemple, face à la gravité du cas, l'hyperthermie était très probablement présente mais seules les données jugées essentielles ont été retranscrites dans la base de données de pharmacovigilance (clonies des membres inférieures, coma). Les données relevées dans notre analyse peuvent être biaisées car les informations concernant plusieurs facteurs sont incomplètes dans de nombreux rapport de cas. Par conséquent, le manque d'informations rend difficile l'évaluation diagnostique du toxidrome.

Une autre limite se pose puisque nos résultats supposent que le diagnostic des rapports de cas était correct alors que certains cas impliquaient des scénarios dans lesquels une forte augmentation de la sérotonine synaptique du système nerveux central était peu probable.

Exemples de symptomatologies peu évocatrices ou douteuses

Le cas 5 est assez complexe, puisque le diagnostic n'a pas pu être posé rapidement. Tout d'abord, les médecins se sont dirigés vers l'hypothèse d'un éventuel accident vasculaire cérébral devant la symptomatologie neurologique puis dans un second temps, l'hypothèse d'une méningo-encéphalite a été établie. C'est seulement devant la notion récente d'augmentation des posologies à doses thérapeutiques de phénelzine, sans notion de mal observance, rapportée par ses proches que le diagnostic est finalement posé.

A travers le cas 12, on retrouve, cette erreur de diagnostic après l'introduction d'un traitement probabiliste dans l'hypothèse d'une méningo-encéphalite.

Dans le cas 7, la patiente est hospitalisée pour un coma fébrile, elle est mise sous ceftriaxone puis sous cefotaxime, métronidazole, aciclovir après la dégradation de son état.

La toxicité sérotoninergique devient un diagnostic plus fréquent aux soins intensifs chez les patients présentant une encéphalopathie inexpliquée mais également chez les patients ayant reçu des médicaments sérotoninergiques en soins intensifs (Baldo 2021).

Ces cas permettent d'analyser une autre manière de poser le diagnostic de toxicité sérotoninergique. Ici, le diagnostic final se base sur l'exclusion de toutes autres explications, une forte suspicion clinique et une adhésion aux critères cliniques acceptés.

La symptomatologie peut être tellement douteuse qu'elle ne permet pas d'affirmer avec certitude le diagnostic de toxicité sérotoninergique. Par exemple, à travers le cas 13, le médecin évoque un tableau clinique compatible avec une toxicité sérotoninergique et un syndrome malin des neuroleptiques. De ce fait, la décision d'arrêter la venlafaxine et la cyamémazine est prise.

Par conséquent, il est donc essentiel de pouvoir établir les diagnostics différentiels afin d'agir le plus rapidement possible dans la prise en charge du patient.

Les diagnostics différentiels à envisager comprennent le syndrome malin des neuroleptiques, les effets indésirables de l'initiation aux antidépresseurs, le syndrome d'arrêt des antidépresseurs, l'hyperthermie maligne, la toxicité des anticholinergiques, la méningite ou l'encéphalite, la septicémie, le surdosage de médicaments, le sevrage alcoolique et aux benzodiazépines ainsi que la prééclampsie (Talton 2020).

La prééclampsie est une complication de la grossesse qui peut imiter une toxicité sérotoninergique avec des symptômes d'hypertension, de clonus et d'hyperréflexie. On estime qu'elle complique 2 à 8 % des grossesses et reste une cause principale de morbidité et de mortalité maternelles et fœtales (Talton 2020).

Lors de l'initiation ou de l'augmentation des ISRS ou IRSN, on observe des effets indésirables non toxiques courants qui ne correspondent pas à un toxidrome, notamment l'anxiété, l'agitation et l'irritabilité qui peuvent durer deux semaines.

La différence entre les réactions toxiques et non toxiques réside dans le moment où les symptômes se manifestent et dans la rapidité de leur progression des symptômes. Les symptômes toxiques commencent dans les heures qui suivent l'ingestion du ou des agents responsables et évoluent rapidement vers des symptômes graves dans les 24 heures (Talton 2020).

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est le trouble le plus souvent diagnostiqué à tort comme une toxicité sérotoninergique. Les éléments clés qui permettent de les distinguer sont la chronologie de l'évolution clinique (le SMN se développe sur plusieurs jours ou semaines), les médicaments ingérés (SMN provenant de médicaments dopaminergiques) ; et les symptômes du SMN (bradyréflexie, bradykinésie, bradyphrénie et absence de clonus) (Talton 2020).

Prenons pour exemple un cas de syndrome malin des neuroleptiques provenant de l'article rédigé par Khouri et al. 2016.

« Une patiente de 55 ans ayant comme antécédents principaux un retard mental et une psychose infantile est hospitalisée dans une unité psychiatrique pour aggravation de sa psychose depuis mi-octobre 2012. En décembre, son traitement psychiatrique comprend un neuroleptique retard Risperdal Consta®(rispéridone) 50 mg tous les 14 jours en intramusculaire, Seroplex®(escitalopram) 20 mg/jour, Théralène®(alimémazine) 4 %, 20 gouttes la nuit si besoin et Séresta®(oxazépam) 10 mg depuis son hospitalisation. À partir de début décembre, elle présente des pics fébriles. Devant la suspicion d'une étiologie

infectieuse, de nombreux antibiotiques sont introduits, puis devant la suspicion de syndrome malin, la rispéridone est arrêtée. Mais aucune amélioration n'est notée et l'hyperthermie ne régressant pas, la patiente est alors hospitalisée le 27 décembre. Le 3 janvier, un scanner thoraco-abdomino-pelvien met en évidence une embolie pulmonaire bilatérale entraînant la mise sous anticoagulant. Devant l'agitation de la patiente et l'attribution des pics fébriles à l'embolie pulmonaire, un traitement par Loxapac® (loxapine) 300 mg/j est instauré à partir du 3 janvier et son injection de Risperdal Consta® est réalisée le 4 janvier. Les CPK sont alors normales à 55 UI/L (N = 26–192 UI/l). Le 18 janvier, la patiente présente toujours une hyperthermie à 39,9°C avec apparition de tremblements, de clonies et d'une légère rigidité des membres inférieurs et supérieurs, ainsi qu'une hyper sialorrhée. Un SMN est suspecté et la rispéridone et la loxapine sont arrêtées ce même jour. Le bilan biologique du 19 janvier montre une ascension des CPK à 256 UI/L et une leucocytose à 14,1/L (N = 4–11G/L). Ce même jour, un traitement par Dantrium®(dantrolène) est introduit par voie intraveineuse (100 mg/j). Les symptômes cliniques s'améliorent, mais la fièvre persiste à 39,6°C. Devant la persistance de l'hyperthermie, l'escitalopram est arrêté le 24 janvier dans l'hypothèse d'un syndrome sérotoninergique. Mais l'état neurologique s'aggrave brutalement le 25 janvier avec perte de connaissance et apparition de pauses respiratoires. La patiente est alors transférée en réanimation où, devant la présence de mouvements myocloniques dans un contexte de coma, elle est prise en charge pour un état de mal épileptique et est intubée pendant 7 jours, avant une lente amélioration des symptômes. Le diagnostic de syndrome malin est alors possiblement écarté devant la faible rigidité musculaire et l'absence de régression des symptômes même après 7 jours de traitement par dantrolène bien conduit. À sa sortie de réanimation, le 6 février, il est décidé de réintroduire un traitement neuroleptique par clozapine, ce médicament ayant été choisi, par mesure de précaution, pour sa faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques. Cependant, 10 jours plus tard, la patiente présente à nouveau les manifestations d'un SMN (hyperthermie, sueurs profuses, hypertonie, tremblements). La clozapine est donc arrêtée et les symptômes s'améliorent au bout de 15 jours. Le diagnostic de SMN a finalement été retenu devant la récurrence des symptômes cliniques lors de l'introduction de la clozapine (Khouri et al. 2016). »

En effet, plusieurs autres étiologies ont été évoquées au cours de l'hospitalisation (Khouri et al. 2016) :

- une origine infectieuse, en raison de l'existence d'une fièvre et d'une neutrophilie, qui a été finalement écartée devant l'absence de point d'appel infectieux et l'absence de régression des symptômes sous antibiothérapie
- un syndrome malin des neuroleptiques, devant les signes présentés (hyperthermie, augmentation des créatines phosphokinases, composante extrapyramidale avec tremblements et le traitement concomitant par rispéridone
- une toxicité sérotoninergique devant l'absence de régression des symptômes sous dantrolène et le traitement concomitant par escitalopram
- une encéphalopathie (métabolique ou infectieuse) devant les crises pseudo-épileptiques présentées par la patiente
- un diagnostic de catatonie maligne est ensuite évoqué en réanimation devant la rigidité musculaire et l'arrêt des thérapeutiques antipsychotiques
- une hyperthermie maligne

Dans l'ensemble, les étiologies évoquées ci-dessus concordent avec les premières hypothèses posées par les médecins dans les cas du CHU de Rouen pour lesquels le diagnostic de toxicité sérotoninergique n'a pas été identifié d'emblée.

Par exemple, dans le cas 13, l'hypothèse initiale devant la symptomatologie de la patiente était une méningo-encéphalite virale, la deuxième hypothèse était une encéphalopathie hypertensive et la dernière était médicamenteuse.

Comme évoqué précédemment à travers le cas clinique de Khouri et al. 2016, le diagnostic du syndrome malin des neuroleptiques a fortement été déterminé par la récurrence des symptômes lors de la réintroduction de la clozapine.

A l'inverse, les médecins ont pu exclure un syndrome malin des neuroleptiques dans le cas 9 du CHU de Rouen chez un patient parkinsonien, en raison de l'introduction de clozapine qui n'a pas induit de syndrome malin des neuroleptiques.

Selon Gillman, la toxicité sérotoninergique est une manifestation de toxicité prévisible et fréquente avec des combinaisons spécifiques de médicaments, tandis que le syndrome malin des neuroleptiques est une "réaction idiosyncrasique rare à des doses essentiellement normales et se produit très rarement après des surdoses" (Talton 2020).

Par conséquent le problème de diagnostic différentiel est une caractéristique inhérente dans la survenue d'une toxicité sérotoninergique.

Tableau 9. Principaux diagnostics différentiels (Jurek et al. 2019)

Diagnostic	Histoire médicamenteuse	Délai d'apparition	Signes vitaux	État mental	Signes neuromusculaires	Pupilles	État cutané	Examen abdominal
Syndrome sérotoninergique	Substance sérotoninergique	< 24 h	HTA ou hypotension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie	Agitation, coma	Hypertonie, hyperréflexie, syndrome pyramidal, clonus (induits ou spontanés), tremblements, convulsions	Mydriase	Sueurs profuses	Augmentation des BHA
Toxidrome anti cholinergique	Substance anticholinergique	< 24 h	HTA modérée, tachycardie, tachypnée, hyperthermie modérée	Agitation délirante	Hypertonie, hyperréflexie, syndrome pyramidal, convulsions	Mydriase	Sèche, chaude, érythémateuse	Diminution des BHA, Rétention urinaire
Syndrome malin des neuroleptiques	Antagoniste dopaminergique	1 à 3 j	HTA ou hypotension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie	Stupeur, mutisme, état d'alerte, coma	Rigidité en « tuyau de plomb », bradyréflexie, convulsions	Normales	Sueurs	
Hyperthermie maligne	Anesthésiant inhalé ou dépolarisant musculaire	30 min à 24 h	HTA ou hypotension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie	Agitation	Rigidité majeure, hyporéflexie	Normales	Légères sueurs, parfois érythème et cyanose	
Delirium tremens	Sevrage éthylique	8 h à 7 j	HTA ou hypotension, tachycardie, tachypnée	Agitation, anxiété, délire, hallucinations, confusion	Tremblements, convulsions	Normales	Sueurs paroxystiques à abondantes	

HTA : hypertension artérielle ; BHA : bruits hydroaériques.

Circonstances de survenue

Les circonstances de survenue d'une toxicité sérotoninergique des cas provenant du CHU de Rouen sont pour la majorité liées à l'association de médicaments potentiellement sérotoninergiques soit 67% (n=14 cas). Seulement 33% des cas sont apparus lors de monothérapie. Ces résultats concordent avec ceux établis par Swissmedic entre 1998 et 2009. En effet, dans la revue suisse, le toxidrome est survenu majoritairement (63% des cas) lors d'association avec deux substances sérotoninergiques au moins, mais un tiers des cas (37%) a été observé dans le contexte d'une monothérapie.

Nos résultats se rapprochent des données de bases de la pharmacovigilance en France entre janvier 1985 et mai 2013 : 40,8% des cas ont eu lieu lors de monothérapie et 59,2% des cas sont dus à l'association de deux ou plus médicaments sérotoninergiques.

Un surdosage de médicaments sérotoninergiques a été identifié pour 7.8% des cas provenant de la pharmacovigilance au niveau national dans le cadre de monothérapie contrairement à nos résultats qui montrent que les surdosages intentionnels ont tous eu lieu en association.

- Cas 3, suite à l'administration de moclobémide et de venlafaxine
- Cas 4, suite à l'administration de moclobémide, et de paroxétine
- Cas 14, suite à l'administration de citalopram en association avec la venlafaxine

La littérature scientifique déclare que l'apparition d'une toxicité sérotoninergique se révélerait principalement dans le cadre de surdosages de médicaments en monothérapie ou lors d'une tentative de suicide médicamenteuse (Spreux-Varoquaux 2013).

Concernant les cas de la pharmacovigilance en France, le plus souvent (49 soit 39.2%), une toxicité sérotoninergique s'est produite des suites de l'instauration d'un médicament sérotoninergique (non traité auparavant par un médicament sérotoninergique) tandis qu'à Rouen cela concerne une moindre proportion avec 24% des cas (n=5).

Pour approximativement un quart des cas de la pharmacovigilance en France, (32 soit 25.6%), le toxidrome s'est développé après l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique, menant à une interaction pharmacodynamique tandis qu'à Rouen cela concerne 48% des cas (n=10).

Délai de survenue

Le délai d'apparition moyen des cas enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance du CHU de Rouen est de 14,4 jours. Ce délai ne coïncide pas avec les données de la littérature qui sont unanimes sur le fait que le toxidrome se développe généralement rapidement et de manière graduelle sur plusieurs heures.

Selon l'analyse rétrospective des cas enregistrés dans les données de bases de la pharmacovigilance en France entre janvier 1985 et mai 2013, le temps entre le début du toxidrome et la dernière modification du médicament sérotoninergique concerne 61,6% des cas au cours de la première semaine (50% à Rouen) dont 8,9% sont apparus le premier jour (16,7% à Rouen dans un contexte d'autolyse) ; 10,7% sont apparus au cours de la deuxième semaine (5,6% à Rouen) ; 8,9% sont apparus au cours de la troisième semaine (22,2% à Rouen) ; 6,3% sont apparus au cours de la quatrième semaine (16,7% à Rouen) ; 12,5% sont apparus au cours de la cinquième semaine ou plus (5,5% à Rouen).

D'après Werneke et al. 2020, dans les 199 cas analysés, relatifs à des cas médicaux ou psychiatriques, 12% de tous les épisodes sérotoninergiques se sont présentés dans les six heures et 65% après 24 heures.

Par conséquent, une apparition rapide ne peut pas être considérée comme un signe clinique fiable de toxicité sérotoninergique.

Les cliniciens et les patients peuvent ne pas relier au traitement médicamenteux des symptômes tels que des tremblements associés à des diarrhées ou de l'hypertension (Spreux-Varoquaux 2013).

Par conséquent, le délai de survenue peut s'avérer biaisé lorsque les symptômes notamment légers ne sont pas identifiés. Dans ce cas, la date de début du toxidrome constitue le moment où le patient est pris en charge lors de l'apparition des symptômes plus graves et plus évocateurs d'une toxicité sérotoninergique. Il est aussi surprenant de constater que les symptômes se présentent parfois assez tardivement. Cette affirmation est nettement perceptible à travers le cas 16, dans lequel la patiente a présenté une toxicité sérotoninergique le 12 mai, après l'introduction d'escitalopram entre le 10 et le 23 mars. Son traitement comprenait d'autres médicaments à potentiels sérotoninergiques : le tramadol et la rispéridone. Un autre exemple, le cas 1, la patiente a développé des

symptômes évoquant une toxicité sérotoninergique, 1 mois après l'instauration de la paroxétine. D'après les experts, une toxicité sérotoninergique se développe en quelques heures, alors que certains patients se présentaient plusieurs jours après le début des symptômes (Coulombe et Thiffault 2008).

La vitesse d'apparition d'une toxicité sérotoninergique dépend de l'administration et de la dose du médicament. Elle peut se développer rapidement dans le contexte d'un surdosage ou dans un contexte chirurgical ou de soins intensifs, où les agents sérotoninergiques peuvent être administrés rapidement. Elle peut se développer lentement dans les milieux médicaux et psychiatriques où les médicaments sérotoninergiques sont souvent introduits lentement ou de manière croisée (Werneke et al. 2020).

D'après la littérature, des réactions de toxicité sérotoninergique retardées sont survenues en raison d'une anémie ferriprive. Une diminution du fer peut contribuer à l'apparition du toxidrome, puisque le fer est nécessaire pour transformer la sérotonine à partir du tryptophane (Talton 2020).

Environ 60 % des patients atteints, se présentent dans les six heures suivant la prise initiale de médicaments, un surdosage ou une modification de la posologie (Boyer et Shannon 2005). En revanche, lors d'un surdosage important ou de certaines interactions médicamenteuses, la survenue et la progression du toxidrome peuvent être très abruptes avec des signes cliniques apparaissant souvent en quelques minutes après un changement de traitement ou une absorption massive dans un but d'autolyse. Les patients ayant des manifestations sévères peuvent mourir rapidement (Spreux-Varoquaux 2013).

Le cas 21, exposant une tentative d'autolyse chez une femme de 49 ans avec deux boîtes de moclobémide, quatre boîtes de paroxétine et une plaquette d'hydroxyzine est pleinement concerné par ce délai fulgurant, puisque la tentative d'autolyse s'est produite en début d'après-midi vers 14 heures. Par la suite, la patiente s'est retrouvée admise aux urgences 2H30 après l'ingestion médicamenteuse.

Un rapport de cas réalisé par (Chiew et Buckley 2022), décrit un homme de 59 ans prenant des doses stables d'amitriptyline, mirtazapine, et alprazolam pendant de nombreuses années. Il a présenté une hyperthermie à 39,8°C et de l'agitation puis est décédé 10 jours plus tard. Sa mort a été attribuée à une toxicité sérotoninergique, bien qu'il ait reçu des doses

tables de médicaments pendant plusieurs années sans augmentation des médicaments, sans amélioration lorsqu'ils ont été arrêtés et d'autres causes n'ont pas été exclues. Par conséquent, des cas de toxicité sérotoninergique peuvent survenir à des doses habituelles.

Evolution

Selon l'analyse rétrospective des cas enregistrés dans les données de bases de la pharmacovigilance en France entre janvier 1985 et mai 2013, la majorité des cas (n= 121 soit 96.8%), au moins un médicament sérotoninergique a été abandonné ou le dosage a été diminué après l'apparition du toxidrome, généralement le jour où la toxicité sérotoninergique se produit (presque 1/3 des cas 2 jours ou plus après) bien qu'à Rouen cela concernait la totalité des cas. Dans les deux analyses, la majorité des patients sont rétablis sans séquelles, généralement en moins d'une semaine.

Il existerait une corrélation entre l'évolution défavorable et la présence d'une hyperthermie supérieure à 38°C au moment du diagnostic. En effet, cette affirmation s'accorde avec le fait que tous les cas graves du CHU de Rouen présentaient une hyperthermie. Cette manifestation ne peut se résoudre spontanément tant que des agents responsables continuent à être administrés. La durée de l'épisode du toxidrome dépend de la durée d'action ou de la demi-vie d'élimination des substances impliquées (Spreux-Varoquaux 2013).

Le pronostic est généralement favorable si l'évènement de toxicité sérotoninergique est reconnu précocement, si l'agent causal est arrêté et si les complications sont traitées. Dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent généralement dans les 24 heures suivant l'arrêt du médicament, bien que dans une minorité de cas où le médicament a des métabolites actifs ou une demi-vie plus longue, les symptômes peuvent durer plus longtemps (Scotton et al. 2019).

La majorité des patients du CHU de Rouen s'améliorent complètement après leur admission à l'hôpital, en effet, 15 patients (71%) ont vu leur état se résoudre complètement.

La littérature scientifique suggère que les épisodes de toxicité sérotoninergique qui exigent une hospitalisation ou causent le décès sont rares. La plupart des cas ne nécessitent pas

d'interventions pharmacologiques, mais peuvent être pris en charge en cessant le médicament ou en réduisant sa dose (Foong et al. 2018).

En effet, pour la totalité de nos cas (n= 17), au moins un médicament sérotoninergique a été abandonné ou le dosage a été diminué après l'apparition du toxidrome, généralement le jour où il est survenu.

Le type de médicament détermine la durée et la réponse de l'épisode. La demi-vie d'élimination du ou des médicaments doit être prise en compte en même temps que la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique ; agoniste, antagoniste, inhibiteur de la recapture, etc. De nombreux médicaments ont une demi-vie inférieure à 24 heures ; par conséquent, la réduction ou l'élimination du ou des médicaments en cause entraînera une réduction constante des symptômes. Les exceptions comprennent les médicaments ayant une activité plus longue, tels que les IMAO irréversibles (par exemple la phénelzine) et les médicaments ayant une demi-vie plus longue, comme la fluoxétine. Ces types de médicaments peuvent avoir été arrêtés plusieurs semaines auparavant et peuvent prolonger la réduction des symptômes (Talton 2020).

Exposition aux médicaments présentant des propriétés potentiellement sérotoninergiques

La question est de savoir si les patients ayant développé des symptômes ont réellement présenté une toxicité sérotoninergique ou bien, si ces symptômes découlent des effets indésirables ou secondaires des médicaments.

Les effets secondaires courants des médicaments sérotoninergiques sont les suivants : nausées, diarrhée, insomnie, nervosité, tremblements, selles molles, mydriase, et une légère anxiété. L'équivoque sur la définition de toxicité sérotoninergique a un impact sur l'interprétation des rapports de cas, de séries de cas d'empoisonnement médicamenteux et des études de pharmacovigilance (Chiew et Buckley 2022).

Les cas légers, qui comprennent souvent des cas présentant des effets secondaires sérotoninergiques aux doses habituelles, ne devraient pas être classés comme des cas de toxicité sérotoninergique (Chiew et Buckley 2022).

Selon l'analyse rétrospective des cas enregistrés dans les données de bases de la pharmacovigilance en France entre janvier 1985 et mai 2013, les patients ont été exposés au total à 578 médicaments (4.6 médicaments/patient) parmi lequel : 209 (36.2%) ont des propriétés sérotoninergiques potentielles dont la majorité sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et dans une moindre mesure, des opioïdes et des IMAOs.

A Rouen, chaque patient disposait d'un traitement comportant en moyenne 4,7 médicaments parmi lesquels 42% ont des propriétés sérotoninergiques potentielles. Les résultats sont plutôt similaires. La classe de médicaments la plus impliquée pareillement à la pharmacovigilance de France, représente les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine avec la paroxétine comme étant l'agent en tête de liste. A Rouen, ce sont les antidépresseurs imipraminiques et les normothymiques qui arrivent en dernière position alors qu'à l'échelle nationale, il s'agit des amphétamines (sibutramine) et la buspirone.

Si la première place du TOP 5 des classes médicamenteuses les plus impliquées dans la survenue d'une toxicité sérotoninergique désigne la même classe médicamenteuse (IRSS), ceci diffère pour la suite du classement.

Au niveau national, la 2^{ème} place représente les opioïdes avec le tramadol et le dextrométhorphan qui sont les deux principales molécules utilisées dans les deux analyses tandis qu'il s'agit des IMAOs pour Rouen.

La 3^{ème} place représente les IMAOs avec le moclobémide en première position pour la pharmacovigilance de France tandis qu'il s'agit des IRSN (venlafaxine) pour le CHU Rouen.

La 4^{ème} place représente les IRSN avec la venlafaxine comme étant la principale molécule utilisée dans le cadre des deux analyses tandis qu'il s'agit des antipsychotiques pour Rouen.

Pour finir, les antidépresseurs tricycliques sont placés en dernière position en France avec la clomipramine (molécule qui n'a pas été utilisée dans les cas cliniques Rouennais) tandis qu'il s'agit des opioïdes pour Rouen.

Molécules incriminées et mécanismes d'action

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase constituent des agents sérotoninergiques très puissants car ils inhibent la voie principale du catabolisme de la sérotonine. Cette classe de médicaments est la plus inquiétante, surtout les IMAO qui se lient de manière irréversible et non sélective aux deux types de monoamine oxydase (MAO-A et MAO-B).

Les inhibiteurs de la MAO-A sont plus susceptibles de causer une toxicité, du fait que la MAO-A exerce un plus grand rôle dans la décomposition de la sérotonine. La combinaison de deux IMAO ou d'un IMAO avec un autre médicament sérotoninergique présente le plus grand risque de toxicité sérotoninergique (Foong et al. 2018).

Dans notre analyse, le cas conduisant au décès (hors surdosage) impliquait principalement une combinaison sérotoninergique d'un IMAO (phénelzine) et d'un médicament qui inhibe la recapture de la sérotonine (sertraline). Pour la moitié des cas ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital des patients, les IMAO (phénelzine et moclobémide) étaient impliqués.

Parmi les 60% de cas ayant entraîné une prolongation de l'hospitalisation, 30% d'entre eux ont impliqué une combinaison sérotoninergique d'un IMAO avec un autre médicament potentiellement sérotoninergique.

Ce résultat confirme les données de la littérature existante, qui suggèrent qu'une toxicité sérotoninergique mettant la vie en danger, survient généralement lorsque ces médicaments sont administrés en même temps. Les combinaisons sérotoninergiques potentiellement mortelles (telles que les IMAO + les IRSS) sont insuffisamment connues.

Des périodes d'élimination (washout) sont parfois recommandées lors de changements d'antidépresseurs comme après l'arrêt de la fluoxétine (métabolite sérotoninergique avec une demi-vie sérique pouvant atteindre 16 jours) ou des IMAO irréversibles (action sérotoninergique persistante sérotoninergique de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement) ne sont pas systématiquement mis en œuvre (Abadie et al. 2015).

Même s'ils ne sont plus très courants à l'officine, les IMAO les plus reconnaissables sont ceux utilisés pour la dépression, comme la phénelzine, l'isocarboxazide, la tranylcypromine et le moclobémide. L'isoniazide (irréversible, non sélectif) et le linézolide (réversible, non sélectif)

sont des agents antibiotiques moins souvent reconnus comme étant des IMAO (Foong et al. 2018).

Par ailleurs, dans le cas 12, l'implication de l'amoxicilline dans la survenue d'une toxicité sérotoninergique est à souligner. On retrouve dans la littérature scientifique, des rapports de cas impliquant l'amoxicilline/ acide clavulanique.

Le premier cas concerne un homme de 56 ans, sous venlafaxine en monothérapie. Il lui a été prescrit de l'amoxicilline/acide clavulanique 375 mg, 3 fois par jour, pour une gingivite et un abcès dentaire. Le patient avait déjà pris ce médicament sans problème pour la même indication à un moment où il ne prenait pas de venlafaxine. Deux mois plus tard, il a développé des symptômes identiques après avoir pris une dose unique de 375 mg d'acide clavulanique, toujours pour un début d'abcès dentaire. Cette coïncidence a permis de reconnaître que les symptômes étaient dus à une toxicité sérotoninergique. Toutefois, le mécanisme de cette interaction n'est pas apparent (Connor 2003).

Le deuxième cas concerne une femme de 66 ans, sous venlafaxine, mirtazapine, clonazepam, quetiapine, clorazepate, lormetazepam, irbésartan, simvastatine, et lansoprazole. Elle présente un tableau suggérant la triade classique de la toxicité sérotoninergique causée par l'association de la venlafaxine et de la mirtazapine. Après avoir demandé à la patiente si d'autres médicaments en dehors de son traitement chronique ont été pris, elle évoque la prescription d'amoxicilline/acide clavulanique 875/125 mg après extraction dentaire. Par la suite, le diagnostic d'une toxicité sérotoninergique est affirmé en raison de l'interaction médicamenteuse venlafaxine/mirtazapine. L'article suggère également le risque du toxidrome devant l'interaction venlafaxine et amoxicilline/acide clavulanique.

Cette interaction médicamenteuse a déjà été décrite par d'autres auteurs mais aucun outil n'a été utilisé pour démontrer la causalité, ni pour expliquer les mécanismes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques causant cette interaction (Pinel-Ríos et al. 2016).

De surcroît, cet article développé par (Pinel-Ríos et al. 2016) conclue en déclarant que l'on ne sait toujours pas si l'association de l'amoxicilline/acide clavulanique avec une prescription de venlafaxine en monothérapie aurait pu provoquer un tableau clinique typiquement évocateur

d'un toxidrome sérotoninergique. En comparaison à l'article rédigé par (Connor 2003), décrit précédemment, nous pouvons révéler qu'un rapport de cas a bien été publié.

Dans notre analyse, un homme de 82 ans (cas 12) a été pris en charge pour un abcès dentaire avec de l'amoxicilline seul et a déclaré des symptômes 4 jours après l'instauration de l'antibiothérapie. Il est important de spécifier que son traitement comprenait de la venlafaxine seule comme dans le cas de (Connor 2003) depuis 6 ans sans jamais avoir présenté de manifestations cliniques coïncident avec ce toxidrome. D'autre part, un traitement probabiliste est introduit dans l'hypothèse d'une méningo-encéphalite pour une durée de 21 jours avec de l'amoxicilline et de l'aciclovir. Finalement, la venlafaxine a été arrêtée devant la persistance des troubles neurologiques. En effet, cet antibiotique très largement délivré à l'officine, en fait un point de surveillance chez les patients traités par des médicaments potentiellement sérotoninergiques.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine empêchent le retour de la sérotonine de la synapse jusqu'au bouton terminal présynaptique pour y être dégradée (Foong et al. 2018). Ils sont aussi efficaces que les antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la dépression majeure, et induisent moins d'effets indésirables, c'est pourquoi ils constituent la classe d'antidépresseurs la plus utilisée.

Cependant, ils sont tout de même associés à une toxicité importante. Selon un rapport annuel de 2016 du National Poison Data System, ils étaient numéro 10 parmi les 25 principales catégories de substances associées au décès signalés (« Detecting and Managing Serotonin Syndrome - Psychiatry Advisor » s. d.).

La classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comprend le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline. Seule la fluvoxamine n'a pas été utilisée dans les cas provenant du CHU de Rouen. Ils sont couramment prescrits pour le traitement de la dépression légère à modérée, des troubles anxieux et des comportements obsessionnels compulsifs. Certaines preuves ont permis d'observer que l'escitalopram provoque moins de convulsions en cas de surdosage chez l'Homme que le citalopram. Cela pourrait faire de l'escitalopram un médicament plus sûr en cas de surdosage mais cette finalité n'a pas été confirmée par les études animales (Fitzgerald et Bronstein 2013).

La pharmacocinétique non linéaire de la paroxétine et de la fluvoxamine signifie que les demi-vies augmentent à des doses plus élevées. En effet, celles de la paroxétine et en particulier du citalopram sont considérablement prolongées chez les personnes âgées (Lane et Baldwin 1997).

Les médecins doivent être vigilants au risque d'interactions médicamenteuses : un changement brusque d'un ISRS à un autre peut entraîner une augmentation des symptômes de toxicité sérotoninergique. Toutefois, le risque d'augmentation des effets indésirables doit être estimé avec les risques de chronicité et de rechute de la maladie dépressive, puisque le fait d'attendre l'élimination d'un antidépresseur avant d'en administrer un autre peut risquer de prolonger la durée d'un épisode dépressif (Lane et Baldwin 1997).

Le Docteur Chai à travers l'article (« Detecting and Managing Serotonin Syndrome - Psychiatry Advisor » s. d.), conseille de « ne pas combiner deux agents sérotoninergiques, comme un ISRS et un IRSN, dans le traitement, et être vigilant lors de l'initiation du traitement ou de l'augmentation de la dose, en particulier chez les patients naïfs à ces médicaments".

En raison du risque posé par le dextrométhorphan et les antihistaminiques chlorphéniramine et bromphéniramine, il faut rappeler aux patients qui prennent des médicaments sérotoninergiques de parler à un médecin ou à un pharmacien avant de prendre des médicaments contre la toux et le rhume (Foong et al. 2018).

Effectivement, la prise en automédication de dextrométhorphan, utilisé comme antitussif, n'est pas anodine puisque la patiente notifiée dans le cas 7 a été hospitalisée pour un coma fébrile. Cette patiente était sous phénelzine depuis plus d'un mois.

Le rôle du pharmacien est primordial afin d'éviter ce genre de situations. Cela passera par une vérification de l'historique de la patiente mais également par un questionnaire général permettant d'éliminer les potentielles contre-indications formelles et la survenue d'effets indésirables graves. Rappelons que l'objectif est d'informer et non d'alarmer le patient.

Parmi les médicaments fréquemment délivrés au comptoir, le métoclopramide est pourvu d'un potentiel sérotoninergique. Dans des rapports publiés, deux cas ont été provoqués par l'administration supplémentaire d'une dose unique de métoclopramide 10 mg à des patients qui prenaient des agents sérotoninergiques. Il n'y a pas de cas rapporté où l'apparition du toxidrome a été causée par le métoclopramide seul. En ce qui concerne le mécanisme, il a été

rapporté que le métopropramide a un effet de blocage des récepteurs 5-HT₃ (Harada et al. 2017).

Le tramadol est un analgésique opioïde avec une faible affinité pour le récepteur μ . Il inhibe également la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et peut alors interagir avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Le risque accru de convulsions est une conséquence d'une interaction entre le tramadol et les antidépresseurs. En effet, le tramadol abaisserait le seuil de convulsions, c'est pourquoi la prise concomitante d'inhibiteur de la monoamine oxydase est contre-indiquée.

La combinaison de tramadol et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine peut être utilisée avec précaution. Il serait préférable de l'éviter mais ce n'est pas nécessairement chose facile pour les patients atteints de douleur chronique. Il est surprenant qu'aussi peu de cas aient été rapportés dans la littérature scientifique en regard du grand nombre de patients exposés depuis sa mise sur le marché en 1977 (Coulombe et Thiffault 2008).

Bien que les effets indésirables importants des opioïdes, tels que la dépression respiratoire et la pharmacodépendance, soient des problèmes moins importants avec le tramadol qu'avec d'autres opioïdes, un grand nombre de publications cliniques reflètent son implication dans l'induction d'une dépendance physique et psychologique, de convulsions, ainsi que d'intoxications et de décès liés à la drogue (Baldo 2021).

Il a également été suggéré qu'une grande partie de la toxicité observée dans les cas de surdosage de tramadol est attribuable à son effet d'inhibition du captage des monoamines, ce qui entraîne une forme légère du toxidrome.

Cependant dans une évaluation de 71 cas de surdosage de tramadol, Ryan et Isbister n'ont trouvé aucun cas répondant aux critères de toxicité de la sérotonine de Hunter et ont conclu qu'il est peu probable que le surdosage de tramadol provoque une toxicité sérotoninergique (Baldo 2021). Il serait préférable d'utiliser les opioïdes connus pour ne pas être des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Par exemple, mettre en priorité la codéine à la place du tramadol (Abadie et al. 2015).

Les antidépresseurs tricycliques sont aussi des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, et la clomipramine et l'imipramine sont les plus puissantes et probablement les seuls antidépresseurs tricycliques à être impliqués dans la toxicité sérotoninergique.

D'autres molécules comme l'amitriptyline sont des inhibiteurs plus faibles et par conséquent, moins susceptibles de causer une toxicité (Foong et al. 2018).

Les agents dopaminergiques peuvent également induire une toxicité sérotoninergique. Lors de son entrée dans le cerveau, la lévodopa combinée à la carbidopa, traverse la barrière hémato-encéphalique et dans le cerveau, la lévodopa est absorbée par les neurones sérotoninergiques. Au sein des neurones sérotoninergiques, la lévodopa est transformée en dopamine et entraîne la sérotonine dans les fentes synaptiques. Ainsi, l'administration de carbidopa/levodopa, au patient du cas 9, atteint de la maladie de Parkinson peut avoir induit une hyperactivation du système sérotoninergique, conduisant à une toxicité sérotoninergique (Jang, Kwon, et Chang 2015).

De même, de nombreux antipsychotiques de deuxième génération ont été évoqués comme pouvant provoquer une toxicité sérotoninergique, incluant la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine. Le mécanisme d'action du toxidrome dans le cadre de l'utilisation de ces médicaments est alambiqué. L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} activerait sélectivement les récepteurs 5-HT_{1A} et augmenterait donc la sensibilité à la sérotonine (Chiew et Buckley 2022).

Les experts ne s'entendent pas sur la liste des médicaments impliqués. Les listes de médicaments agissant sur la sérotonine publiées par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et par Santé Canada comptent des médicaments peu susceptibles de causer une toxicité selon leurs modes d'action, en fonction qu'ils agissent sur des récepteurs différents de ceux en cause dans la toxicité sérotoninergique ou qu'ils bloquent plutôt qu'ils activent les récepteurs (Foong et al. 2018).

Il existe plusieurs médicaments qui sont improbablement postulés pour toxicité sérotoninergique, notamment les antagonistes 5-HT_{2A}, les antagonistes 5-HT₃, les triptans, les opioïdes dépourvus d'effets sérotoninergiques (par exemple, la morphine et l'oxycodone) ; les antiémétiques comme l'ondansétron, l'olanzapine, la mirtazapine, la cyclobenzaprine, le bupropion, la trazodone, la buspirone, le lithium et l'amitriptyline (Foong et al. 2018).

Dans notre analyse, 3 médicaments (ondansétron, mirtazapine et lithium) sont notifiés comme étant potentiellement sérotoninergiques alors qu'ils sont sujet à des controverses.

On a signalé que les triptans provoquaient une toxicité sérotoninergique lorsqu'ils sont associés à des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, sur la base d'une série de cas dissemblables qui ne présentaient pas les caractéristiques classiques de la toxicité de la sérotonine. Les triptans peuvent interagir avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et peuvent également causer de rares effets indésirables graves mais l'étiquette de toxicité qui implique qu'il s'agit d'une interaction prévisible est clairement injustifiable (Chiew et Buckley 2022).

Le principal problème de ces rapports de cas inexacts est que souvent, une fois rapportés, ils sont continuellement cités, référencés et peuvent donner lieu à des mises en garde gouvernementales alarmistes et inexactes (Chiew et Buckley 2022).

Compte tenu de ces données controversées, il y a un risque que des renseignements erronés aient été inclus dans les logiciels de vérification des interactions médicamenteuses utilisés dans les pharmacies et les cabinets médicaux. Par conséquent, les prescripteurs pourraient éviter de prescrire un médicament qui, autrement, se révélerait utile pour un patient (Foong et al. 2018).

Ce phénomène a été propagée par la publication de rapports de cas qui omettent souvent les caractéristiques positives et négatives critiques et adoptent une définition très large d'un "agent sérotoninergique", de sorte que les agents qui n'augmentent pas la sérotonine synaptique sont déclarés causer une toxicité sérotoninergique.

Traitement

La prise en charge de la toxicité sérotoninergique implique l'élimination des médicaments déclencheurs, la mise en place de soins de soutien (maintien de la saturation en oxygène, administration de fluides par voie intraveineuse et surveillance continue de la température et du rythme cardiaque), le contrôle de l'agitation par des benzodiazépines (comme le diazépam ou le midazolam), le contrôle de l'instabilité autonome, le contrôle de l'hyperthermie, l'administration d'antagonistes du récepteur 5HT_{2A}.

L'intensité du traitement dépend de la gravité de la toxicité. Dans les cas légers, l'arrêt du médicament incriminé, une sédation par des benzodiazépines et des soins de soutien sont généralement suffisants (Boyer et Shannon 2005), (Scotton et al. 2019).

De façon remarquable, la littérature scientifique inclut les antagonistes de la 5HT_{2A} dans la gestion du toxidrome. En effet, ils réduisent l'incidence de la toxicité sérotoninergique lorsqu'ils sont associés à un surdosage et en font les agents les plus couramment proposés pour traiter la toxicité de la sérotonine (Chiew et Buckley 2022).

La chlorpromazine est fréquemment utilisée, à raison de 50 à 100 mg en intramusculaire ou 12,5 à 25 mg en intraveineux. Il a été proposé ensuite une dose en intraveineuse de 25 mg toutes les 6 heures. Une prise sublinguale de 10 mg d'olanzapine a également été proposée par certains auteurs. Bien que n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication et n'ayant pas montré de diminution de la mortalité, les antagonistes sérotoninergiques sont utilisés dans les cas modérés à sévères.

Une utilisation de cyproheptadine entre 12 et 34 mg permet une saturation d'environ 85 à 95 % des récepteurs sérotoninergiques, diminuant rapidement les symptômes. Une dose de charge de 12 mg suivi d'une prise de 2 mg toutes les deux heures, si les symptômes persistent, est conseillée. La dose de maintenance est de 8 mg toutes les 6 heures (Jurek et al. 2019).

Selon l'analyse au CHU de Rouen, le dantrium a été administré à 5 patients pour qui il a été difficile de distinguer la toxicité sérotoninergique du syndrome malin des neuroleptiques, tandis qu'au CHU de Rouen, 3 patients ont entraîné une prise en charge avec du dantrium.

Le dantrolène, traitement du syndrome malin des neuroleptiques grave, a été proposé mais son intérêt reste débattu, généralement non recommandé dans ce contexte, même si une expérience canadienne a décrit son utilisation avec succès dans une série d'intoxications graves à la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA) avec toxicité sérotoninergique (Jurek et al. 2019).

6 Conclusion

L'incidence réelle de la toxicité sérotoninergique semble être sous-estimée, notamment du fait que de nombreux patients ne développent qu'une forme légère du toxidrome qui ne nécessite pas d'intervention clinique. Il n'y a pas de consensus sur le seuil de toxicité ou sur les critères diagnostiques. La fréquence de survenue de ce toxidrome semble être en augmentation, ceci s'explique par l'augmentation accrue de médicaments « pro-sérotoninergiques ».

Le pharmacien officinal doit être vigilant lors de la délivrance d'ordonnance impliquant des médicaments sérotoninergiques. Il a un rôle de prévention envers les patients afin de limiter le risque de survenue de toxicité sérotoninergique. Cette vigilance est d'autant plus d'actualité, de par l'accentuation nette des prescriptions d'antidépresseurs et depuis la pandémie du COVID 19.

Afin de limiter le risque de survenue d'une toxicité sérotoninergique, il serait préférable d'utiliser la dose efficace la plus faible et d'éviter de prescrire conjointement des médicaments sérotoninergiques à forte dose.

La toxicité sérotoninergique est souvent interprétée à tort comme reflétant une exacerbation de l'état psychiatrique sous-jacent du patient, cela peut conduire à ne pas arrêter immédiatement le traitement médicamenteux, voir à augmenter la dose du médicament sérotoninergique en cause et donc retarder la prise en charge du patient.

Pour finir, il n'existe pas de présentation typique, c'est pourquoi il doit être envisagé chez tous les patients recevant des médicaments sérotoninergiques et présentant une altération des fonctions cognitives et comportementales, un dysfonctionnement du système nerveux autonome et des anomalies neuromusculaires.

Questions que le pharmacien d'officine doit se poser face à une ordonnance pouvant causer une toxicité sérotoninergique :

- ✚ Le patient est-il exposé à un médicament qui affecte la transmission de la sérotonine ?
- ✚ Le patient a-t-il récemment commencé à prendre un médicament sérotoninergique ou a-t-il récemment arrêté d'en prendre un ?
- ✚ Si le traitement par un médicament sérotoninergique est en cours, la dose a-t-elle été augmentée récemment ?
- ✚ Le patient a-t-il développé des changements d'état mental, d'hyperactivité autonome et d'anomalies neuromusculaires ?
- ✚ L'ordonnance présente-elle une combinaison de deux IMAOs ou d'un IMAO avec un autre médicament potentiellement sérotoninergique ?

7 Références bibliographiques

Abadie, Delphine, Vanessa Rousseau, Sophie Logerot, Judith Cottin, Jean-Louis Montastruc, et François Montastruc. 2015. « Serotonin Syndrome: Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 35 (4): 382-88. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000344>.

« Actualité - Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation jusqu'au 25 avril 2021 - ANSM ». s.d. Consulté le 8 avril 2022. <https://ansm.sante.fr/actualites/usage-des-medicaments-de-ville-en-france-durant-lepidemie-de-covid-19-point-de-situation-jusquau-25-avril-2021>.

Baldo, Brian A. 2021. « Toxicities of Opioid Analgesics: Respiratory Depression, Histamine Release, Hemodynamic Changes, Hypersensitivity, Serotonin Toxicity ». *Archives of Toxicology* 95 (8): 2627-42. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>.

Bijl, D. 2004. « The Serotonin Syndrome ». *The Netherlands Journal of Medicine* 62 (9): 309-13.

Birmes, Philippe, Dominique Coppin, Laurent Schmitt, et Dominique Lauque. 2003. « Syndrome sérotoninergique : une brève analyse », janvier.

Boyer, Edward W., et Michael Shannon. 2005. « The Serotonin Syndrome ». *The New England Journal of Medicine* 352 (11): 1112-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041867>.

Chassot, M., T. Munz, F. Livio, et T. Buclin. 2012. « [Serotonin syndrome: review and case series from the Swiss pharmacovigilance system] ». *Revue Medicale Suisse* 8 (360): 2086-90.

Chiew, Angela L., et Nicholas A. Buckley. 2022. « The Serotonin Toxidrome: Shortfalls of Current Diagnostic Criteria for Related Syndromes ». *Clinical Toxicology* 60 (2): 143-58. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1993242>.

Connor, Henry. 2003. « Serotonin syndrome after single doses of co-amoxiclav during treatment with venlafaxine ». *Journal of the Royal Society of Medicine* 96 (5): 233-34.

Coulombe, Alexandrine, et Robert Thiffault. 2008. « Le syndrome sérotoninergique secondaire à l'association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ». *Pharmactuel* 41 (1). <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/666>.

David, D. J., et A. M. Gardier. 2016. « [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response] ». *L'Encephale* 42 (3): 255-63. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>.

« Detecting and Managing Serotonin Syndrome - Psychiatry Advisor ». s. d. Consulté le 3 novembre 2022. <https://www.psychiatryadvisor.com/home/topics/mood-disorders/depressive-disorder/detecting-and-managing-serotonin-syndrome/>.

- Fitzgerald, Kevin T., et Alvin C. Bronstein. 2013. « Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure ». *Topics in Companion Animal Medicine* 28 (1): 13-17. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.003>.
- Foong, Ai-Leng, Kelly A. Grindrod, Tejal Patel, et Jamie Kellar. 2018. « Démystifier le syndrome (ou la toxicité) sérotoninergique ». *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien* 64 (10): e422-30.
- Francescangeli, James, Kunal Karamchandani, Meghan Powell, et Anthony Bonavia. 2019. « The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (9): E2288. <https://doi.org/10.3390/ijms20092288>.
- Harada, Taku, Takanobu Hirosawa, Kouhei Morinaga, et Taro Shimizu. 2017. « Metoclopramide-induced Serotonin Syndrome ». *Internal Medicine* 56 (6): 737-39.
- Jang, Sung Ho, Yong Min Kwon, et Min Cheol Chang. 2015. « Serotonin Syndrome in Stroke Patients ». *Journal of Rehabilitation Medicine* 47 (3): 282-85. <https://doi.org/10.2340/16501977-1924>.
- Jurek, L., M. Nourredine, B. Megarbane, T. d'Amato, J. -M. Dorey, et B. Rolland. 2019. « Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature ». *La Revue de Médecine Interne* 40 (2): 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.08.010>.
- Khoury, C., S. Planès, S. Logerot, C. Villier, et M. Mallaret. 2016. « Syndrome malin des neuroleptiques et difficultés diagnostiques : à propos d'un cas ». *L'Encéphale* 42 (3): 277-80. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.01.001>.
- Lane, R., et D. Baldwin. 1997. « Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Serotonin Syndrome: Review ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 17 (3): 208-21. <https://doi.org/10.1097/00004714-199706000-00012>.
- Moss, Michael J., et Robert G. Hendrickson. 2019. « Serotonin Toxicity: Associated Agents and Clinical Characteristics ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 39 (6): 628-33. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001121>.
- Pinel-Ríos, Francisco J., Inmaculada Peñuelas-Calvo, Nuria Cerezo-Ramírez, Omar Hamad-Cueto, et Natalia García-Casares. 2016. « Serotonin Syndrome Induced by a Combination of Venlafaxine and Clomipramine. A Case Report ». *Actas Espanolas De Psiquiatria* 44 (5): 193-202.
- Scotton, William J., Lisa J. Hill, Adrian C. Williams, et Nicholas M. Barnes. 2019. « Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions ». *International Journal of Tryptophan Research: IJTR* 12: 1178646919873925. <https://doi.org/10.1177/1178646919873925>.
- Spreux-Varoquaux, Odile. 2013. « Le syndrome ou toxidrome sérotoninergique : étiologies, signes cliniques centraux et périphériques ». *L'information psychiatrique* 89 (10): 819-34. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8910.0819>.

Talton, Cynthia Wright. 2020. « Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity ». *Federal Practitioner* 37 (10): 452-59. <https://doi.org/10.12788/fp.0042>.

Werneke, Ursula, Petra Truedson-Martiniussen, Henrik Wikström, et Michael Ott. 2020. « Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies ». *Journal of Integrative Neuroscience* 19 (4): 719-27. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.04.314>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



KHITER Imane

La toxicité sérotoninergique en 2022, du nouveau pour le pharmacien ?

RESUME

Le syndrome sérotoninergique également appelé toxicité sérotoninergique, est un toxidrome médicamenteux potentiellement mortel associé à une augmentation de l'activité sérotoninergique dans le système nerveux périphérique et central. Il s'agit d'une condition généralement induite par la consommation de médicaments antidépresseurs. En effet, comme le nombre de patients souffrant de troubles dépressifs majeurs recevant un médicament augmente, il en va de même pour la population à risque de présenter ce toxidrome. Il est souvent décrit comme une triade clinique de changements d'état mental, d'hyperactivité autonome et d'anomalies neuromusculaires, mais tous ces éléments ne sont pas systématiquement présents. Il existe trois ensembles de critères diagnostiques qui ont été proposés au cours du temps par Sternbach, Radomski et Hunter.

Dans le cadre de cette thèse, 21 cas de toxicité sérotoninergique proviennent du registre de l'ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance) du CHU de Rouen. La base de données a été consultée pour « syndrome sérotoninergique » entre le 1^{er} janvier 1980 et le 17 janvier 2022. On observe qu'un certain nombre de cas se retrouvent omis en raison des critères de sélectivités proposés par Sternbach, Radomski et Hunter, en raison d'un manque de précision des symptômes mais également en raison d'un manque d'informations dans les dossiers des patients du CHU de Rouen.

Par conséquent, cette thèse vise à comparer les données des patients du CHU de Rouen avec la littérature scientifique actuelle.

MOTS CLES : Toxicité sérotoninergique – Sérotonine - Médicaments sérotoninergiques – Antidépresseurs – Pharmacovigilance – Rouen

JURY

Président du jury : Vaugeois Jean-Marie, Professeur des Universités

Membre du jury : Gargala Gilles, MCU-PH

Membre du jury : Guiakora Blaise, Docteur en pharmacie

Membre du jury : Massy Nathalie, Praticien hospitalier au centre de pharmacovigilance de Rouen

DATE DE SOUTENANCE : 24 janvier 2023