



# Syndrome sérotoninergique : mise au point et revue des cas annoncés en Suisse

Rev Med Suisse 2012; 8: 2086-90

M. Chassot  
T. Munz  
F. Livio  
T. Buclin

## Serotonin syndrome: review and case series from the Swiss pharmacovigilance system

Serotonin syndrome is a potential adverse reaction to drugs increasing serotonergic activity in the nervous system, some of them being frequently prescribed, such as antidepressant drugs. As clinical presentation is variable and often aspecific, diagnosing serotonin syndrome can be a challenge, particularly in mild cases. Serious forms can be lethal. The aim of this article is to increase practitioners' awareness of this syndrome by reviewing current knowledge on physiopathology, clinical presentation and therapy. We also analyzed the 102 cases notified to Swissmedic from 1998 to 2009, focusing on patients profile and suspected drugs.

Le syndrome sérotoninergique est un effet indésirable potentiel des médicaments augmentant la transmission sérotoninergique dans le système nerveux. Certaines de ces substances sont fréquemment prescrites en pratique quotidienne, comme les antidépresseurs. La présentation clinique est variable et souvent aspécifique, rendant le diagnostic parfois difficile, notamment dans les cas légers. Les formes graves peuvent connaître une issue fatale. Cet article a pour but de sensibiliser le praticien par un rappel des connaissances actuelles aux niveaux physiopathologique, clinique et thérapeutique. Nous avons en outre effectué une analyse des 102 cas annoncés à Swissmedic entre 1998 et 2009, centrée sur le profil des patients et les médicaments incriminés.

## INTRODUCTION

La sérotonine est un transmetteur monoaminergique du système nerveux. Elle est impliquée dans la modulation de l'humeur, du comportement, de la thermorégulation, de l'appétit, des cycles veille/sommeil, de la nociception et du tonus musculaire notamment. Elle est synthétisée à partir d'un acide aminé essentiel, le tryptophane, et stockée dans des vésicules cytoplasmiques. Après dépolarisation neuronale, elle est libérée dans la fente synaptique et se lie aux récepteurs postsynaptiques (récepteurs 5-hydroxytryptamine, 5HT). Sa concentration dans la fente synaptique est régulée par des récepteurs présynaptiques (feedback négatif) et par sa recapture dans le neurone présynaptique. Depuis les années soixante, plusieurs publications rapportant des manifestations comportementales, neuromusculaires et neurovégétatives, suite à l'association de substances amplifiant la transmission sérotoninergique, ont conduit à la définition du *syndrome sérotoninergique* (SS).

## PHYSIOPATHOLOGIE

Le SS est la conséquence d'une hyperstimulation des récepteurs 5HT postsynaptiques due à des taux intrasynaptiques augmentés ou prolongés de sérotonine. De nombreuses substances thérapeutiques ou récréatives ont été associées au développement d'un SS, par différents mécanismes : augmentation de la formation de sérotonine, augmentation de sa libération, diminution de sa recapture, inhibition de son métabolisme, activité agoniste directe, ou augmentation de la sensibilité des récepteurs.<sup>1-6</sup> Le SS a été classiquement décrit lors de surdosage ou d'association de substances à propriétés sérotoninergiques.<sup>7</sup> Plus rarement, des cas ont été rapportés après la prise d'un seul médicament à dose thérapeutique.<sup>2,7</sup> Le risque de survenue et la sévérité du SS sont dose-dépendants et liés au degré d'élévation du taux de sérotonine.<sup>4</sup>

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Plusieurs auteurs évoquent une probable augmentation d'incidence du SS en lien avec la prescription croissante de substances sérotoninergiques,<sup>1,2,8</sup> bien



que l'incidence absolue demeure inconnue, en l'absence de véritable étude épidémiologique à ce jour.

Il est toutefois admis que le SS est sous-diagnostiqué. Sa présentation aspécifique le confond avec d'autres pathologies et, dans les formes légères, ses symptômes risquent d'être attribués à la pathologie psychiatrique de base.<sup>1,2,8</sup> De plus, il reste méconnu de beaucoup de praticiens : dans une étude britannique de 1999, 85% des généralistes interrogés reconnaissaient ignorer ce syndrome.<sup>9</sup>

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Le SS est décrit classiquement comme une triade de manifestations cognitivo-comportementales, neurovégétatives et neuromusculaires.<sup>1,3,7,10</sup> Il comporte une altération de l'état mental avec anxiété, impatience, agitation, confusion, éventuellement des troubles de la vigilance, parfois un état hypomane. Les manifestations végétatives associent diaphorèse, hyperthermie, tachycardie, hypertension artérielle, nausées, vomissements et diarrhées. Au plan neuromusculaire, on note une mydriase, un tremor, des myoclonies, une akathisie (impatiences motrices), des troubles de la coordination, une hyperréflexie, un clonus et une augmentation du tonus musculaire. Ces troubles sont souvent plus prononcés aux membres inférieurs. Dans les cas graves, ils peuvent toutefois être masqués par la rigidité.

L'installation des symptômes est la plupart du temps rapide, et survient majoritairement dans les 24 heures suivant l'introduction ou le changement de médication.<sup>1,7</sup> Dans une revue, 60% des cas s'étaient manifestés dans les six premières heures.<sup>2</sup> Le développement d'une tolérance pourrait expliquer la rareté des manifestations tardives.

La présentation est toutefois très variable, avec des manifestations protéiformes et peu spécifiques. La sévérité clinique peut aller d'une forme légère difficilement identifiable à une forme grave potentiellement létale avec acidoose métabolique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, crises comitiales, coagulation intravasculaire disséminée et détresse respiratoire aiguë.<sup>1,2</sup>

## DIAGNOSTIC

Le SS est un diagnostic clinique, reposant sur une anamnèse et un examen clinique détaillés. Les examens paracliniques sont normaux ou non spécifiques. La mesure du taux sanguin de sérotonine, non corrélé au taux central et à la clinique, n'est pas contributive.<sup>1,2</sup>

Des critères diagnostiques ont été proposés par plusieurs auteurs. Les premiers suggérés en 1991 par Sternbach se basaient sur l'observation de 38 cas (tableau 1).<sup>7</sup> Une révision, proposée par Radomski et coll., distingue des symptômes majeurs et mineurs (tableau 2).<sup>11</sup> En 2003, Dunkley et coll. proposent d'autres critères diagnostiques (tableau 3), plus simples, plus sensibles et tout aussi spécifiques que les critères de Sternbach, au moins dans la population sur la base de laquelle ils ont été développés, soit des patients admis pour intoxication volontaire avec des sérotoninergiques.<sup>12</sup> Ils proposent d'utiliser le terme *toxicité sérotoninergique* au lieu de *syndrome sérotoninergique*, la sévérité étant dose-dépendante et théoriquement prévisible.<sup>4,12</sup>

**Tableau 1. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique proposés par Sternbach en 1991<sup>7</sup>**

- 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

**Tableau 2. Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique révisés par Radomski et coll., en 2000<sup>11</sup>**

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
<b>I. Symptômes psychiques</b>	
Altération de l'état de conscience Élévation de l'humeur Etat semicomateux/comateux	Nervosité Insomnie
<b>II. Symptômes neurologiques</b>	
Myoclonie Tremor Frissons Rigidité Hyperréflexie	Trouble de la coordination Mydriase Akathisie
<b>III. Symptômes végétatifs</b>	
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

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le SS est souvent un diagnostic d'exclusion. Selon sa présentation, un processus infectieux, un trouble métabolique et une affection neurologique ou psychiatrique doivent être écartés. Le SS doit aussi être différencié d'autres effets indésirables médicamenteux, tels que l'hyperthermie maligne, le syndrome anticholinergique ou le syndrome malin des neuroleptiques. Ce dernier représente une réaction



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

(The Hunter Serotonin Toxicity Criteria).<sup>12</sup>

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

1. Clonus spontané
2. Clonus inducible 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 inducible

idiosyncrasique à un traitement neuroleptique, caractérisée par une cinétique d'installation et de résolution plus lente (jours à semaines) et un tableau clinique dominé par la rigidité musculaire.

**TRAITEMENT**

En l'absence d'étude prospective contrôlée, les stratégies de traitement proposées reposent sur des rapports de cas ou de petites séries. L'interruption du médicament incriminé est essentielle et peut souvent suffire à la résolution des symptômes en 24 heures. S'ils persistent (molécules à longue demi-vie ou métabolite actif), des mesures générales de soutien sont indiquées. Une hydratation, une oxygénothérapie ou des benzodiazépines peuvent soulager l'agitation, les myoclonies et la rigidité musculaire.<sup>1,2,6,13</sup> Les antipyrétiques sont inefficaces, l'hyperthermie résultant

**Tableau 4. Nombre de cas de syndrome sérotoninergique annoncés à Swissmedic entre 1998 et 2009 selon le médicament incriminé**

Plusieurs médicaments possibles par patient.

Médicaments	Cas	Médicaments	Cas
<b>ISRS</b>	<b>57</b>	<b>Thymorégulateurs</b>	<b>12</b>
Citalopram	14	Lithium	12
Sertraline	12		
Escitalopram	10	<b>Opiacés</b>	<b>22</b>
Paroxétine	9	Tramadol	19
Fluvoxamine	7	Fentanyl	1
Fluoxétine	5	Codéine	1
		Méthadone	1
<b>IRSN</b>	<b>33</b>	<b>Autres médicaments</b>	<b>23</b>
Venlafaxine	29	Linézolide	3
Duloxétine	4	Valproate	3
<b>Autres anti-dépresseurs</b>	<b>23</b>	Sibutramine	2
Mirtazapine	11	Méthylphénidate	2
Trazodone	6	Cocaïne	2
Milépertuis	4	Varénciline	2
Réboxétine	1	Quétiapine	2
Miansérine	1	Carbamazépine	1
		Clométhiazole	1
<b>Tricycliques</b>	<b>16</b>	Bleu de méthylène	1
Amitriptyline	6	Pipampérone	1
Clomipramine	5	Lévomépromazine	1
Trimipramine	4	Clozapine	1
Opipramol	1	Amisulpride	1
<b>IMAO</b>	<b>5</b>		
Moclobémide	5		

de l'hyperactivité musculaire et non d'une action centrale. Un antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>, comme la cryptoheptadine ou la chlorpromazine, a permis d'atténuer les symptômes dans certains cas, toutefois sans impact démontré sur la mortalité.<sup>14</sup> En cas de rigidité réfractaire et d'hyperthermie sévère (T > 41°C), une sédation ainsi qu'une curarisation et une intubation sont recommandées.<sup>1,2,6</sup> Les complications (insuffisance respiratoire, épilepsie, rhabdomyolyse, coagulation intravasculaire disséminée) requièrent une prise en charge en soins intensifs.

**CAS DE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE ANNONCÉS À SWISSMEDIC**

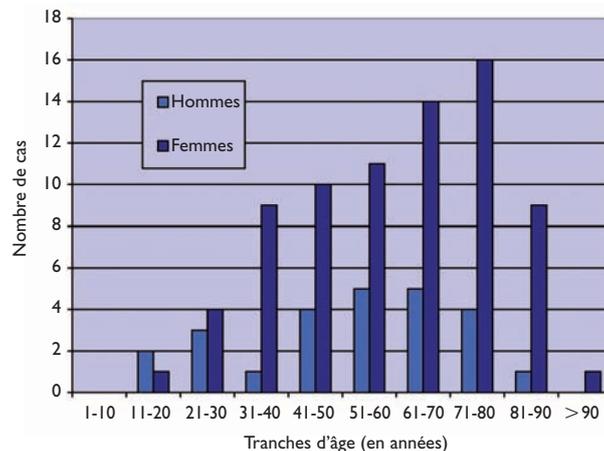
Cent deux cas de syndrome sérotoninergique ont été annoncés à Swissmedic entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2009. Le descriptif de ces cas figure dans les tableaux 4 et 5 et la figure 1.

Bien que le sexe ne soit pas identifié comme un déter-

**Tableau 5. Circonstances de survenue d'un syndrome sérotoninergique lors de monothérapie et d'association d'agents sérotoninergiques dans les 102 cas annoncés à Swissmedic**

Plusieurs circonstances possibles par patient.

Circonstances	Nombre de cas
<b>Monothérapie (38 cas)</b>	
Introduction du traitement	17
Augmentation de la posologie	6
Substitution de traitement	2
Interaction pharmacocinétique	9
Surdosage intentionnel ou accidentel	0
Non précisé	5
<b>Association (64 cas)</b>	
Introduction du traitement	37
Augmentation de la posologie	10
Substitution de traitement	1
Interaction pharmacocinétique	11
Surdosage intentionnel ou accidentel	9
Non précisé	13



**Figure 1. Nombre de cas de syndrome sérotoninergique annoncés à Swissmedic entre 1998 et 2009 par tranches d'âge et par sexe**



minant pour la survenue d'un SS, on note une majorité de sujets de sexe féminin (75%) dans ce recensement. Une hypothèse tient à la prescription plus fréquente de substances sérotoninergiques dans cette population, considérée comme plus à risque de dépression. Par ailleurs, les femmes sont généralement exposées à des concentrations de médicaments plus élevées que les hommes à posologie égale, du fait de différences pharmacocinétiques, ce qui peut favoriser l'apparition d'effets indésirables dose-dépendants.<sup>15</sup>

Le SS survient à tout âge, bien qu'aucun cas pédiatrique n'ait été recueilli. L'âge moyen plus élevé que dans d'autres revues plus anciennes<sup>2,7,10,16</sup> (58 versus 40 ans) pourrait refléter une augmentation de prescription d'agents sérotoninergiques, notamment des antidépresseurs, au troisième âge. La polymédication, la règle à cet âge, augmente le risque d'effet indésirable.

Les médicaments incriminés (tableau 4) sont pour la plupart ceux classiquement rapportés dans la littérature. La grande majorité sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs sélectifs (ISRS) et non sélectifs (IRS), tricycliques et atypiques (trazodone). Les tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), étaient fréquemment cités dans les revues plus anciennes.

Parmi les autres médicaments incriminés, le tramadol, le fentanyl, la méthadone, la sibutramine et le millepertuis possèdent également une activité inhibitrice de la recapture de la sérotonine.<sup>13</sup> La survenue de SS sous linézolide ou bleu de méthylène, associé à d'autres agents sérotoninergiques, a déjà été décrite et s'explique par leur effet inhibiteur sur la MAO.

Les cas associés à la prise de lithium sont tous survenus en polythérapie. Le mécanisme incriminé est un effet agoniste ou une sensibilisation des récepteurs 5HT.<sup>1-3</sup> Aucun cas annoncé à Swissmedic n'impliquait d'autres molécules réputées agonistes des récepteurs 5HT, comme les triptans, les dérivés de l'ergot, le LSD, ou la bromocriptine. Des auteurs ont d'ailleurs remis en question l'impact clinique de ce mécanisme.<sup>5</sup>

La cocaïne, les amphétamines et le méthylphénidate ont été associés à un risque de SS via une augmentation de la libération de sérotonine. Il en est de même de la méthylène-dioxy-méthylamphétamine (Ecstasy), mais aucun cas n'a été rapporté à Swissmedic.

En revanche, la carbamazépine, l'acide valproïque, la réboxétine, la varénicline, le clométhiazole et la codéine, incriminés dans des cas annoncés à Swissmedic le plus souvent en association à d'autres substances sérotoninergiques, ont une imputabilité douteuse. Les neuroleptiques atypiques, rarement associés au SS dans la littérature, pourraient activer un sous-type de récepteur 5HT par antagonisme d'autres sous-types ou effet agoniste partiel.

L'association de médicaments agissant par des mécanismes différents induirait un risque élevé de SS (IMAO+ISRS, IMAO+Ecstasy). Dans notre revue, le SS 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. Les associations les plus souvent retrouvées sont ISRS-opiacé (7%), IRSN-opiacé (6%), IRSN-lithium (5%) et ISRS-tricyclique (4%). La sertraline (8%), le citalopram (7%) et la

venlafaxine (7%) ont été le plus souvent incriminés seuls, le SS survenant dès l'introduction dans la moitié de ces cas. Une interaction pharmacocinétique augmentant l'exposition à la substance sérotoninergique a joué un rôle significatif dans environ un quart des situations observées lors de monothérapie.

Ces cas sont survenus tant en pratique ambulatoire (42%) qu'en milieu hospitalier (32%). La provenance était non précisée dans 26% des cas. Une hospitalisation a été nécessaire dans 80% des cas ambulatoires. Le tableau clinique a été jugé sévère dans 85% des cas: 11% des patients ont dû être admis aux soins intensifs et 10% des patients sont décédés.

Cette analyse rétrospective des déclarations spontanées annoncées à Swissmedic n'a qu'une valeur épidémiologique relative, compte tenu des importants biais d'annonce favorisant notamment la sélection de cas graves ou inattendus. Cette analyse ne permet pas de préciser l'incidence du SS du fait que l'exposition de la population aux substances sérotoninergiques n'est pas connue et que les effets indésirables ne sont de loin pas systématiquement rapportés. Par ailleurs, seuls les rapports spécifiant le terme «syndrome sérotoninergique» ont été identifiés, et les cas rapportant des symptômes compatibles avec un SS (confusion, akathisie, etc.) sans que celui-ci soit mentionné explicitement n'ont pas été inclus. Il n'est pas non plus certain que tous les cas annoncés à Swissmedic comme un SS soient véritablement un SS (diagnostic différentiel du syndrome malin des neuroleptiques évoqué dans les cas associant un neuroleptique). La moitié des cas ne répondent pas formellement aux critères diagnostiques de Sternbach, Radomski ou Dunkley. Notre recensement rappelle toutefois le risque inhérent à l'usage de certains médicaments de prescription courante, et les circonstances dans lesquelles un syndrome sérotoninergique peut survenir.

## CONCLUSION

Le SS est un effet indésirable médicamenteux potentiellement sérieux, dont la survenue est toutefois prévisible en prenant en compte les substances et les associations à risque ainsi que le caractère dose-dépendant. La sensibilisation du prescripteur est donc primordiale dans la prévention de ce risque. Une évaluation rigoureuse des indications aux antidépresseurs, dont l'intérêt lors de dépression non sévère a été remis en question,<sup>17,18</sup> et une introduction du traitement à faible dose, à titrer par la suite selon la réponse clinique sont essentielles. Une détection précoce du SS requiert l'information du patient, notamment sur les manifestations cliniques initiales. En cas de symptômes légers, tels qu'une discrète anxiété ou agitation, le piège est d'attribuer ceux-ci à l'affection sous-jacente et d'augmenter les doses, exposant le patient à un risque de SS sévère. ■



### Implications pratiques

- > Le praticien doit garder à l'esprit le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique lors d'association d'agents sérotoninergiques, mais également lors de la prescription d'une seule substance, ceci concernant aussi bien les médicaments d'usage psychiatrique que non psychotropes
- > Il est instamment recommandé de consulter le Compendium suisse des médicaments lorsqu'une telle modification de traitement est envisagée
- > L'information éclairée du patient sur ce risque, et sur les symptômes évocateurs, est indispensable pour détecter précocement cet effet indésirable
- > Le diagnostic repose sur une anamnèse et un examen clinique soigneux
- > Dans les formes légères, l'arrêt du traitement incriminé peut suffire, mais une surveillance en milieu hospitalier, parfois avec une prise en charge intensive, est nécessaire dans les formes plus graves

### Adresses

**Drs Mathieu Chassot, Françoise Livio et Thierry Buclin**  
Division de pharmacologie et toxicologie cliniques  
Département de médecine  
Hôpital de Beaumont  
CHUV, 1011 Lausanne  
matchassot@sunrise.ch  
francoise.livio@chuv.ch  
thierry.buclin@chuv.ch

**Dr Thomas Munz**  
Division sécurité des médicaments  
Secteur surveillance du marché  
Swissmedic  
Hallerstrasse 7  
3000 Berne 9  
thomas.munz@swissmedic.ch

### Bibliographie

- 1 \* Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
- 2 Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000;79:201-9.
- 3 Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, et al. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003;4:63-74.
- 4 Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006;59:1046-51.
- 5 Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): A review. *Headache* 2010;50:264-72.
- 6 Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: Review. *J Clin Psychopharmacol* 1997;121:533-5.
- 7 Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.
- 8 Attar-Herzberg D, Apel A, Gang N, et al. The serotonin syndrome: Initial misdiagnosis. *IMAJ* 2009;11:367-70.
- 9 \* Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:871-4.
- 10 Hilton SE, Maradit H, Möller HJ. Serotonin syndrome and drug combinations: Focus on MAOI and RIMA. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:113-9.
- 11 Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: An update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000;55:218-24.
- 12 Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter serotonin toxicity criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med* 2003;96:635-42.
- 13 Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95:434-41.
- 14 Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999;13:100-9.
- 15 Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:143-57.
- 16 Bodner RA, Lynch T, Lewis L, et al. Serotonin syndrome. *Neurology* 1995;45:219-23.
- 17 \* Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
- 18 \* Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.

\* à lire

\*\* à lire absolument