

La prise en charge du syndrome sérotoninergique

Conférencière : Isabelle Bilodeau, Pharm. D., candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée; résidente à l'Hôpital Saint-François d'Assise du CHU de Québec-Université Laval; stagiaire en toxicologie clinique à l'Institut national de santé publique du Québec

Superviseur de stage : Pierre-André Dubé, Pharm. D., M. Sc., C. Clin. Tox., pharmacien-toxicologue, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

21 décembre 2017

www.inspq.qc.ca

Conflits d'intérêts

DÉCLARATION	Oui	Non
J'ai un conflit d'intérêts, réel ou potentiel, à déclarer.		X
Je suis membre du conseil d'administration ou de tout autre comité de cette société commerciale.		X
J'ai participé à l'étude clinique ou à toute autre étude pour des produits de cette société commerciale.		X
J'ai participé à l'élaboration de cette formation soutenue par cette société commerciale.		X
J'ai reçu une rémunération à titre de conférencier par cette société commerciale.		X
J'ai une affiliation ou des intérêts financiers avec cette société commerciale.		X

Objectifs d'apprentissage

1. Définir le syndrome sérotoninergique, sa physiopathologie, sa présentation clinique et les facteurs de risque qui y sont associés.
2. Discuter de la prise en charge optimale du syndrome sérotoninergique en fonction des données tirées de la littérature scientifique.
3. Appliquer des mesures de prévention du syndrome sérotoninergique .

Plan de la conférence

- Définition
- Physiopathologie et symptomatologie
- Épidémiologie et facteurs de risque
- Présentation de deux cas cliniques
- Discussion
 - Médicaments en cause
 - Prise en charge
 - Prévention
 - Conclusion
- Questions et commentaires

Syndrome sérotoninergique

www.inspq.qc.ca

Définition et présentation clinique

- Syndrome sérotoninergique : aussi appelé toxicité sérotoninergique
- Cause : quantité excessive de sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), dans le cerveau, surtout dans les noyaux du raphé (tronc cérébral)
- Sérotonine : neurotransmetteur de type monoamine
 - Joue un rôle dans différentes fonctions physiologiques :
 - Appétit
 - Émotions/impulsivité/agressivité/comportement sexuel
 - Mouvement
 - Thermorégulation
 - Motilité gastro-intestinale
 - Douleur

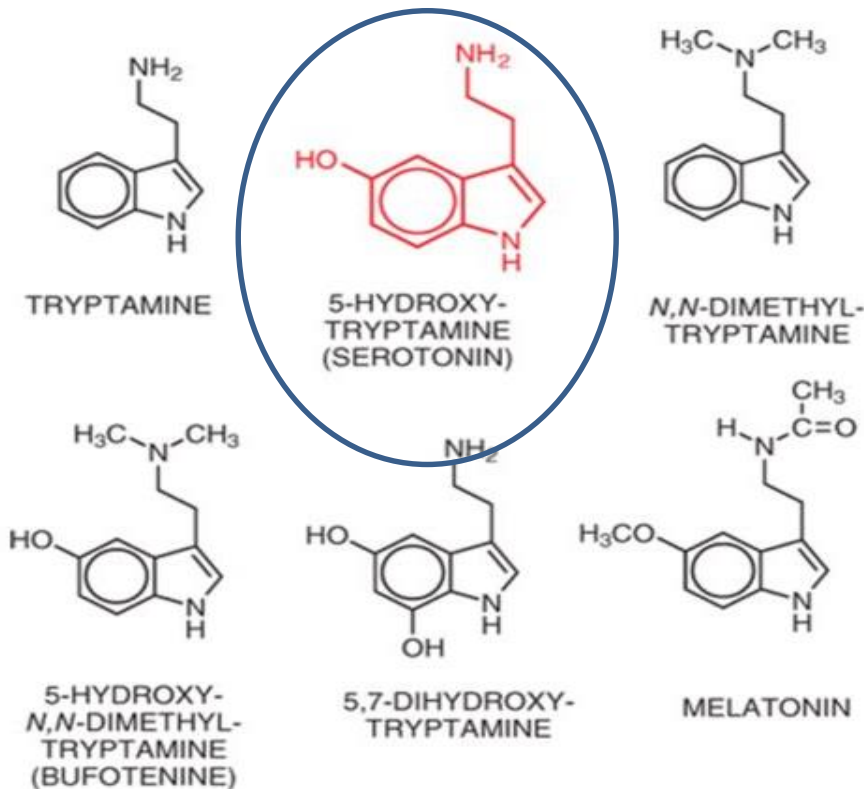
N Engl J Med. 2005 Mar 17;352(11):1112–20.

LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité le 2017 Dec 14].

Disponible au: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_01/i_01_cr/i_01_cr_fon/i_01_cr_fon.html#2

Med J Aust. 2007 Sep 17;187(6):361–5.

Expert Opin Drug Saf. 2008 Sep;7(5):587–96



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Structures of representative indolealkylamines.

À partir du tryptophane (acide aminé essentiel)

Tryptophane transformé en 5-HTP (par tryptophane hydroxylase)

5-HTP transformé en 5-HT (par aromatic amino acid decarboxylase)

Étape limitante : tryptophane

Métabolisation par l'intermédiaire du MAO (surtout MAO-A)



Définition et présentation clinique

Sérotonine

- Sérotonine synthétisée à partir du **tryptophane** lors de réactions enzymatiques (*tryptophane hydroxylase, acide L-aminé aromatique décarboxylase*).
- Métabolisée par les monoamines oxydases (**MAO**), puis par l'*aldéhyde déshydrogénase* et l'*aldéhyde réductase*.
- Récepteurs -13 sous-types :
 - Rôle précis incertain
 - Récepteurs **5-HT_{2A} post-synaptique : syndrome sérotoninergique**
 - Récepteurs 5-HT_{1A}: hypotension, bradycardie, hypothermie

Définition et présentation clinique

Présentation clinique  Triade de symptômes

Excitation neuromusculaire

- Clonies/myoclonies
- Hyperréflexie/rigidité

Hyperactivité autonome

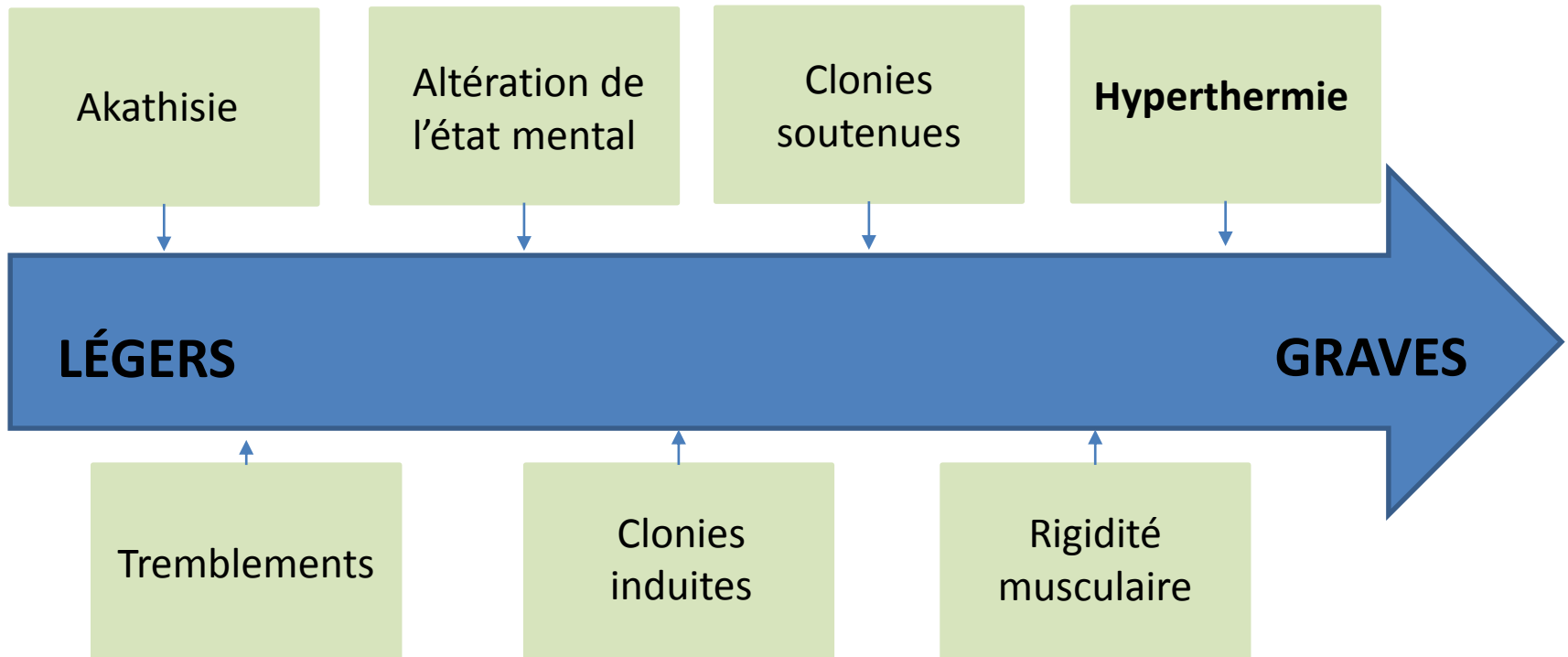
- Tachycardie
- Hyperthermie
- Diaphorèse
- Diarrhée
- Hypertension artérielle labile

60 % des cas
surviennent dans
les 6 h suivant
la prise

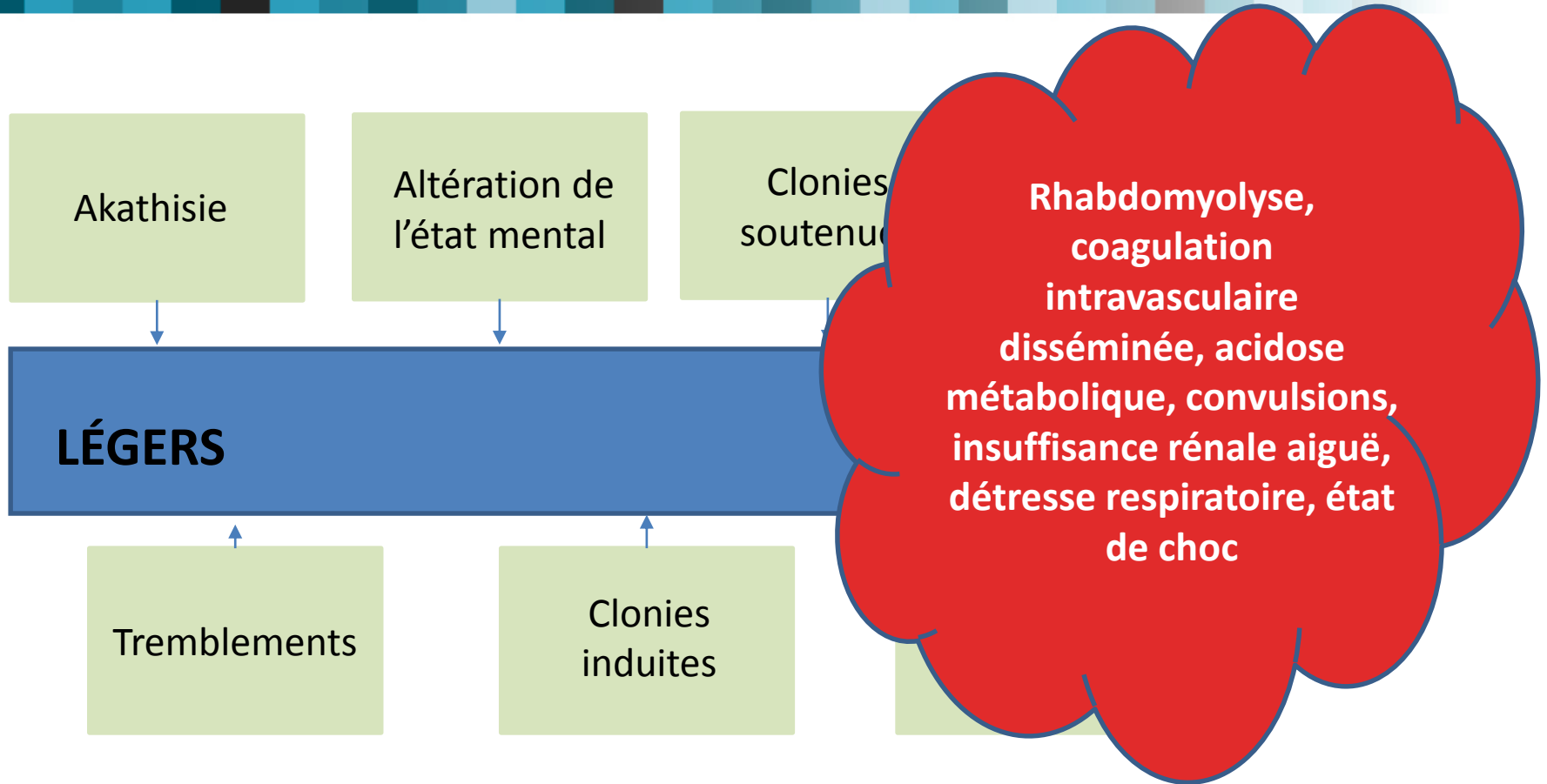
Altération de l'état mental

- Agitation
- Confusion
- Hallucinations
- Coma

Définition et présentation clinique



Définition et présentation clinique



Épidémiologie

- Épidémiologie : peu de données, décès chez 2 à 12 % des cas graves
- Facteurs de risque : pas de critères précis qui sont déterminés
 - Problèmes de santé
 - Dépression/maladie affective bipolaire/anxiété/troubles alimentaires
 - Infections aiguës graves ou infections chroniques (VIH)
 - Maladies cardiovasculaires/hépatiques
 - Sepsis
 - Parkinson
 - Patients âgés/sexe féminin (?)
 - Polypharmacie, ↑ rapide de la dose, dose totale importante
 - Métaboliseurs lents du CYP2D6
 - Utilisateurs de MDMA/psychostimulants

J Clin Psychiatry. 2004 Nov;65(11):1520–4.

Movement disorder emergencies diagnosis and treatment. Disponible au : <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60761-835-5>

Eur J Pharmacol. 2003 Oct 31;479(1–3):23–40.

American Society of Health-System Pharmacists; 2010. xxii, 1110 p.

12 Cleve Clin J Med. 2016;83(11):810–7

Cas cliniques

www.inspq.qc.ca

Cas clinique 1

- Femme de 41 ans (poids non précisé)
- Pas d'ATCD médical
- Ingestion volontaire des médicaments de son conjoint + les siens
- Trouvée inconsciente et transportée à l'hôpital
- Prise de :
 - **Citalopram : 3,84 g (DT > 0,1 g si naïf, si son rx > 5 x dose théér.)**
 - **Bupropion : 22,5 g (DT > 0,45 g)**
 - Lorazépam : 10 mg (DT > 0,07 mg/kg chez pt naïf)
 - **Zopiclone : 217,5 mg (DT > 1 mg/kg)**
 - Clonazépam : 30 mg (DT > 0,05 mg/kg chez pt naïf)
 - Lévothyroxine : 6,75 mg (DT > 4-10 mg)
 - + Bouteille de vin complète

Cas clinique 1

- Contexte de l'appel effectué au CAPQ
 - Par médecin
 - Discussion sur prise en charge optimale
 - Administration de charbon de bois activé (CBA)?
 - Par tube naso-gastrique (TNG) si bien positionné
 - Élever la tête à 30°
- Éviter l'administration de benzodiazépines s'il y a présence de bradycardie (signe de surdosage)

Cas clinique 1

- **Symptomatologie initiale**
 - Convulsions → malgré benzodiazépines
 - Rigidité des membres inférieurs
 - Clonies
- **Signes vitaux**
 - TA : 98/50 mmHg → hypotension
 - FC : 80 bpm
- **Laboratoires**
 - Éthanol sanguin : 59,8 mmol/L à l'arrivée
 - QTc : allongé à **518 millisecondes** (msec)
 - Ions : 143/3,6/105 (N)
 - pH : 7,28 (↓), pCO₂ : 54 (↑), HCO₃⁻ : 24 (N)

Cas clinique 1

- Évolution
 - J1 : Intubée-ventilée
 - Propofol + lorazépam
 - CBA par TNG
 - J2 : Clonies au stimulus, maintien de la sédation
 - Signes vitaux : TA 152/98 mmHg, FC 85 bpm
 - QTc : ↓451 msec
 - Hyperthermie ↑ 38,2°C en soirée
 - Ions sont stables, magnésium réplété afin de limiter allongement QTc

Cas clinique 1

- J3
 - Extubation, éveil
 - ↓ clonies des membres inférieurs
 - Ions : K ↓ 2,9/Mg 0,94 (réplétion)
 - QTc : 497 msec (2^e à hypokaliémie)
 - Bilan septique : pneumonie → ceftriaxone
- J5
 - Stabilité sur le plan physique
 - Patiente transférée en psychiatrie
 - Fin du suivi par le CAPQ
 - Bilan thyroïdien demandé pour le lendemain

Cas clinique 2

- Homme de 39 ans (85 kg)
- Sans ATCD médical
- Ingestion volontaire de 7 500 mg (88 mg/kg) de venlafaxine XR (ses propres médicaments)
 - DT > 12,5 mg/kg
- Transporté à l'hôpital
- Symptomatologie initiale
 - Convulsions +++

Cas clinique 2

- Contexte de l'appel au CAPQ
 - Par médecin
 - Discussion sur la pertinence et la sécurité relativement à l'administration de CBA
 - Administration postintubation
 - Risque d'aspiration

Cas clinique 2

- Signes vitaux
 - TA : **185**/124 mmHg
 - FC : 130 bpm
- Laboratoires
 - QTc : 444 msec (QRS = N)
 - Gaz : pH : **↑7,48** , pCO₂ : 34, HCO₃⁻ : 25
- Interventions
 - Intubation-ventilation : midazolam et fentanyl (entamés)
 - CBA postintubation
 - Nitroprussiate de Na⁺ (HTA) → 130/90 mmHg en fin de journée

Cas clinique 2

■ Évolution

- J2 : Hyperthermie (39,2 °C)
 - Mesures de refroidissement requises
 - Signes vitaux : TA 160/104 mmHg, FC 110-140 bpm
 - QTc : 459 msec (QRS 94)
 - Ions : réplétion du potassium (KCl)
 - Gaz : pH : 7,18 (↓), pCO₂ : 59 (↑), HCO₃⁻ : 22 (↓)
 - CK/lactates : N

Cas clinique 2

- Évolution
 - Convulsions de nouveau, hypertonique
 - Curare nécessaire : **rocuronium**
 - **Cyproheptadine** 12 mg x 1 dose (TNG)
 - **Fentanyl** cessé
 - Midazolam ↑
 - Propofol ajouté

Cas clinique 2

- J3
 - Température corporelle de 37°C : mesures de refroidissement cessées
 - **Convulsions persistent**
 - Signes vitaux : TA 96/58 mmHg, FC 86 bpm
 - Ions : 140/3,6/113 (N)
 - Hypoglycémies x 2 à 3,4 mmol/L → Dextrose de 10 %

Cas clinique 2

- J4
 - ↓ graduelle de la sédation tentée
 - Glycémies basses (3,9) : dextrose de 10 %
 - ECG q4h + lactates/gaz/ions
 - Ions/lactates : sans particularité
 - Gaz : pH : 7,34 (↓), pCO₂ : 38 (N), HCO₃⁻ : 21(↓)

Cas clinique 2

- J5
 - Hyperthermie de 39° C
 - Pneumonie d'aspiration → Pipéracilline/tazobactam
 - Hypoglycémies persistantes → Octréotide
 - Gaz : pH : 7,34 (↓), pCO₂ : 51 (↑), HCO₃⁻ : 28 (N)
 - Signes vitaux stabilisés
 - TA : 140/65 mmHg
 - FC : 83 bpm
 - Gavage entamé
- J8
 - Patient encore intubé, hémodynamiquement stable
 - Fin du suivi par le CAPQ

Discussion

www.inspq.qc.ca

Médicaments en cause

5 mécanismes

Mécanisme	Médicament/substance
Augmentation de la synthèse de la sérotonine	L-tryptophane
Diminution du métabolisme de la sérotonine	<p>Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)</p> <ul style="list-style-type: none">• Utilisation peu répandue, mais risque élevé• Moclobémine (réversible, MAO-A)• Phénelzine, Tranylcypromine (irréversible, MAO-A et MAO-B)• Sélégiline (irréversible, MAO-B)• Linézolide (réversible, non sélectif) <p>Millepertuis</p>

Médicaments en cause

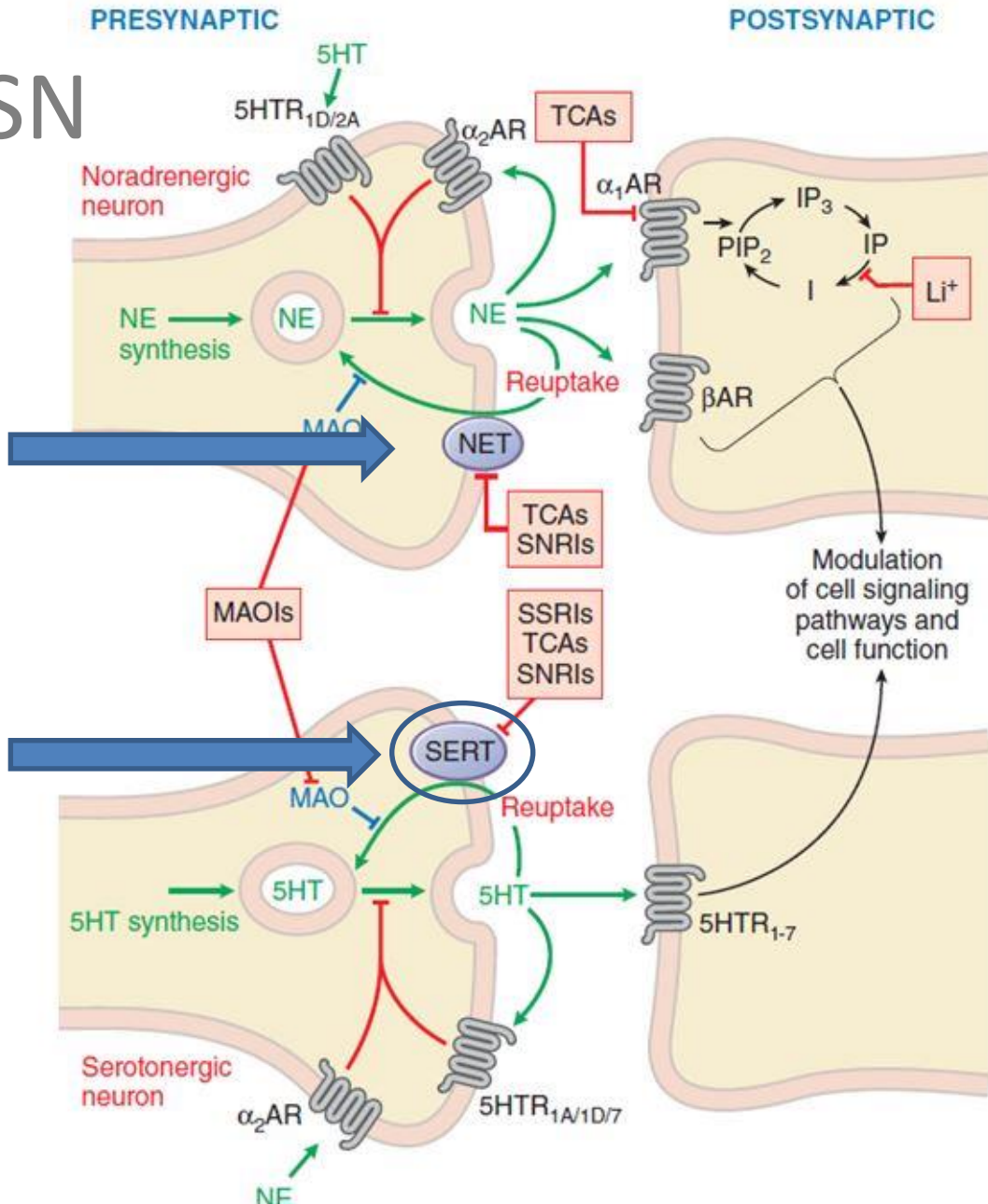
Mécanisme	Médicament/substance
Inhibition de la recapture de la sérotonine	<p>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</p> <ul style="list-style-type: none">• Citalopram, fluoxétine, paroxétine, etc. <p>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN): venlafaxine, desvenlafaxine</p> <p>Tricycliques</p> <ul style="list-style-type: none">• Amitriptyline, doxépine, imipramine, etc. <p>Opiïdes</p> <ul style="list-style-type: none">• Fentanyl, tramadol, méthadone, mépéridine <p>Amphétamines/MDMA</p>

N Engl J Med. 2005 Mar 17;352(11):1112–20.

BMJ. 2014 Feb 19;348:g1626.

Pharmactuel. 2008;41(1):30–5.

ISRS/IRSN



Certains récepteurs sur les neurones présynaptiques, d'autres en postsynaptique (5-HT1 et 5-HT2)

Synthèse dans neurones présynaptiques et emmagasinée dans vésicules

Autorécepteurs : NET, SERT

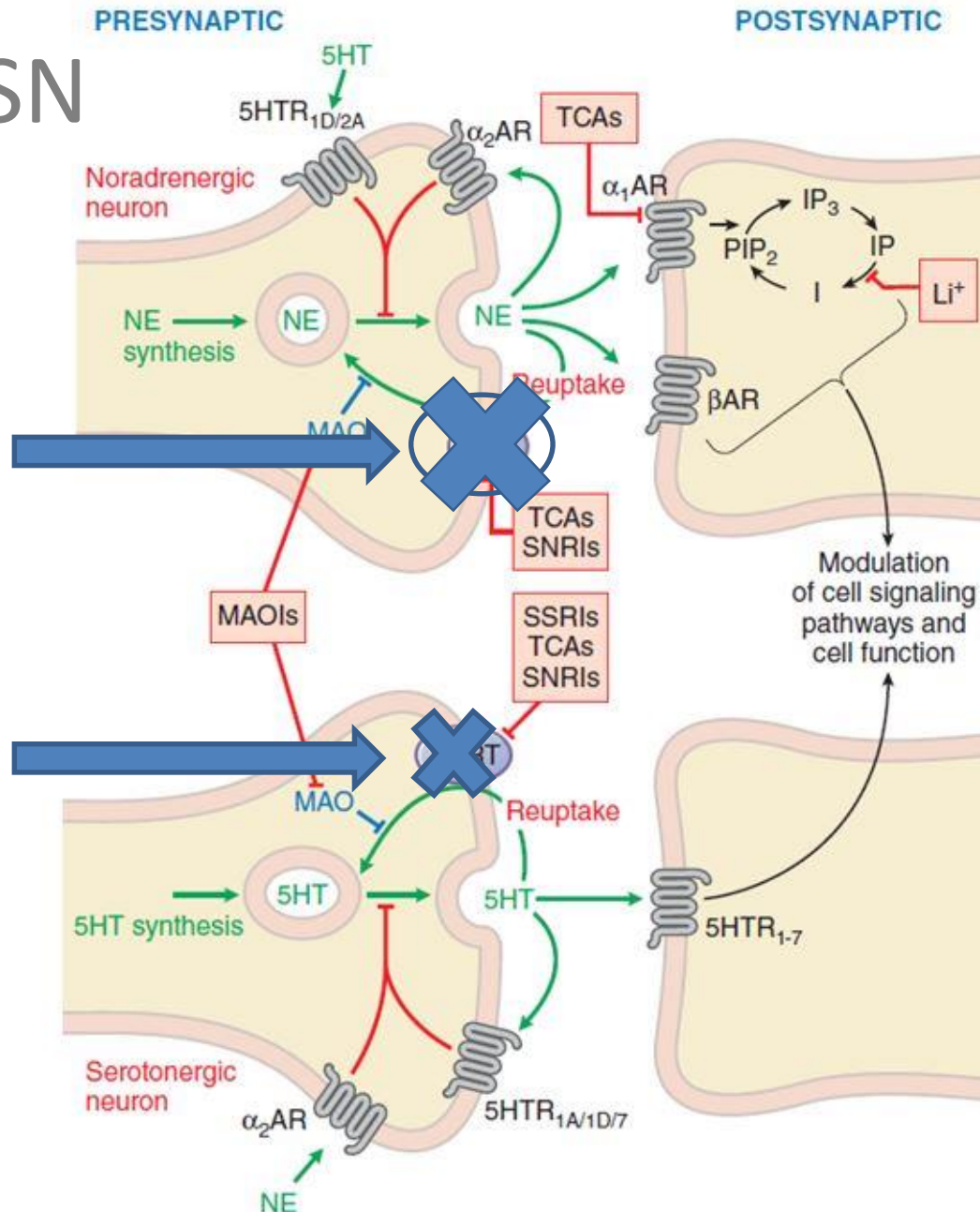
Blocage de NET, SERT ou des deux par ISRS/IRSN

SERT : sérotonine;
NET : norépinéphrine

Source: Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann, Randa Hilal-Dandan:
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,



ISRS/IRSN



Certains récepteurs sur neurones présynaptiques, d'autres en postsynaptique (5-HT1 et 5-HT2)

Autorécepteurs : NET, SERT

↓ recapture et accumulation dans la fente synaptique

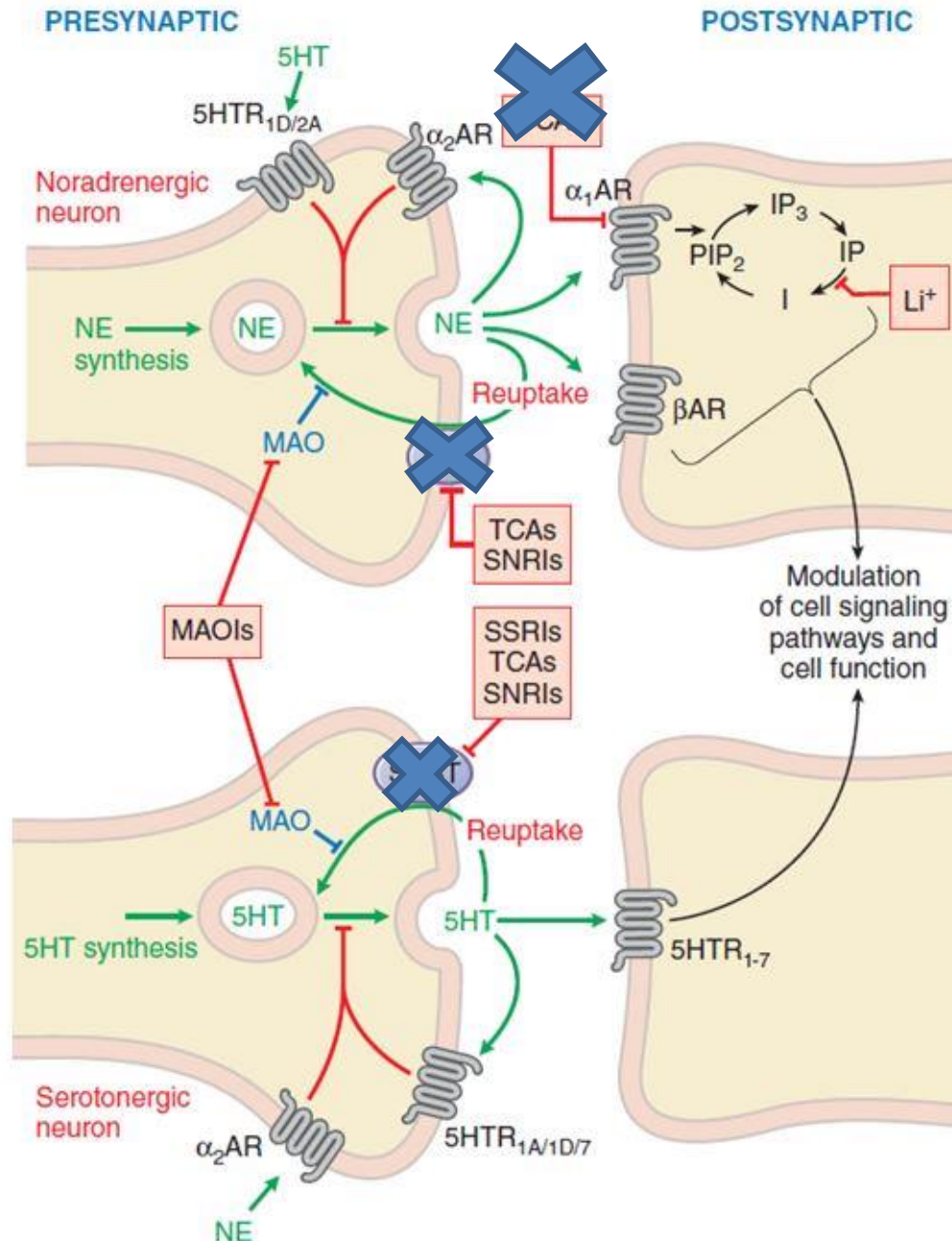
↑ Transmission sérotoninergique vers neurones postsynaptiques

Long terme : désensibilisation de SERT et NET

Source: Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann, Randa Hilal-Dandan:
 Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
 Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,



ADT



Blocage de NET, SERT ou des deux

Blocage des autres récepteurs (alpha-1, alpha-2, histamine, muscarinique)

↓ recapture et accumulation dans la fente synaptique

↑ Transmission sérotoninergique vers neurones postsynaptiques

Long terme : désensibilisation de SERT et NET

Source: Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann, Randa Hilal-Dandan:
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,



Médicaments en cause

Mécanisme	Médicament/substance
Agoniste des récepteurs sérotoninergiques	Agonistes 5-HT _{1B/1D} <ul style="list-style-type: none">• Triptans (élétriptan, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan)
	Agoniste partiel sélectif 5-HT _{1A} <ul style="list-style-type: none">• Buspirone
	LSD : agoniste partiel
	Lithium
	Carbamazépine

N Engl J Med. 2005 Mar 17;352(11):1112–20.

BMJ. 2014 Feb 19;348:g1626.

Lancet Lond Engl. 1993;342(8868):442–3.

Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. Disponible au: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/le-syndrome-serotoninergique-lors-d-intoxications-aigues>

LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité le 2017 Dec 14]. Disponible au: Therapie. 1998;53(5):502–4.

33 http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_dep/i_08_m_dep_lithium.html#3

Nouvelle information sur l'innocuité : Risque de syndrome sérotoninergique lié aux inhibiteurs de la sérotonine servant à traiter les nausées et les vomissements

Date de début : 14 mai 2014
Date d'affichage : 14 mai 2014
Type de communication : Mise à jour
Sous-catégorie : Médicaments
Source : Santé Canada
Problème : Renseignements importants en matière d'innocuité, Sécurité des produits
Public : Grand public
Numéro d'identification : RA-39519

Rapport d'incident

- [Problème](#)
- [Signaler un problème lié à la santé ou à la sécurité](#)
- [Renseignements aux médias](#)
- [Renseignements au public](#)

Problème

Santé Canada a examiné l'innocuité des médicaments inhibiteurs de la sérotonine dolasétron (ANZEMET), granisétron (KYTRIL et génériques), ondansétron (ZOFTRAN et génériques) et palonosétron (ALOXI), qui sont utilisés pour le traitement des nausées et vomissements. Cet examen a révélé un risque de syndrome sérotoninergique.

Ce syndrome est dû à une accumulation de sérotonine, une substance chimique présente naturellement dans le corps, à des concentrations élevées. Il se produit généralement lorsque certains médicaments sérotoninergiques sont combinés, mais il peut aussi survenir avec une seule drogue.

Il est très important de diagnostiquer le syndrome sérotoninergique dès que possible, car il peut être mortel lorsqu'il n'est pas traité. Les symptômes de ce syndrome peuvent inclure les suivants : agitation, confusion, rythme cardiaque accéléré, myoclonies ou rigidité musculaire, fièvre, perte de conscience et coma. Le syndrome sérotoninergique est parfois mal diagnostiqué, c'est pourquoi il est important que les patients qui présentent l'un de ces symptômes consultent un professionnel de la santé immédiatement.

Les monographies de produit canadiennes relatives à ALOXI, KYTRIL et ZOFTRAN contiennent désormais cette nouvelle information sur l'innocuité. ANZEMET a été retiré du marché canadien par le fabricant. Les fabricants des versions génériques de ces drogues vont également mettre à jour leurs monographies de produit.

Santé Canada a reçu deux déclarations au Canada de syndrome sérotoninergique lié à cette classe de médicaments. Les cas déclarés n'ont pas entraîné la mort. Tout cas de syndrome sérotoninergique ou d'autre réaction indésirable grave ou imprévue survenant chez un patient qui reçoit ce type de médicament doit être signalé au fabricant ou à Santé Canada.



Médicaments en cause

Mécanisme	Médicament/substance
Libération de la sérotonine	IMAO Amphétamines/MDMA Cocaïne Réserpine Lévodopa Mirtazapine Anorexigènes : fenfluramine, phentermine

BMJ. 2014 Feb 19;348:g1626.

Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. Disponible au: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/le-syndrome-serotoninergique-lors-d-intoxications-aigues>

Medical toxicology of drug abuse synthesized chemicals and psychoactive plants [Internet]. Disponible au: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781118105955>

Presse Med. 2001;30(34):1695–700.

Médicaments en cause

- Risque augmenté
 - En surdosage
 - Lors de la combinaison d'agents
 - Lorsque la combinaison implique un IMAO
- MAIS : possible aussi avec un seul agent à dose thérapeutique

Diagnostic

- Basé sur la présentation clinique
 - Importance d'une bonne connaissance de la symptomatologie
- Diagnostic différentiel
 - Syndrome neuroleptique malin
 - Symptomatologie semblable, mais traitement différent
 - Syndrome carcinoïde
 - Dystonies
 - Encéphalite
 - Intoxication par d'autres substances
 - Lithium
 - IMAO
 - Acide salicylique, etc.

Critères diagnostiques et échelles cliniques

Critères de Sternbach

- 1991 : revue de la littérature sur le syndrome sérotoninergique
- Critères diagnostics déterminés à partir de l'analyse de **38 cas de patients**
- Critères non spécifiques, peuvent être confondus avec ceux d'autres pathologies...

Critères de Sternbach

Au moins 3 *symptômes* parmi les suivants : confusion, hypomanie, agitation, myoclonies, hyperréflexie, sueurs abondantes, fièvre, frissons, diarrhée, incoordination



Présence d'une autre pathologie exclue



Pas de traitement avec un neuroleptique entamé récemment ou augmenté



Syndrome sérotoninergique

Critères diagnostiques et échelles cliniques

Échelle de Hegerl

- À partir des critères de Sternbach
 - Permet la détection d'un syndrome sérotoninergique de moindre gravité

Échelle de Radomski

- À partir des critères de Sternbach
- Séparation des symptômes en 2 catégories
 - Symptômes mineurs
 - Symptômes majeurs

Critères de Radomski (critères de Sternbach révisés)

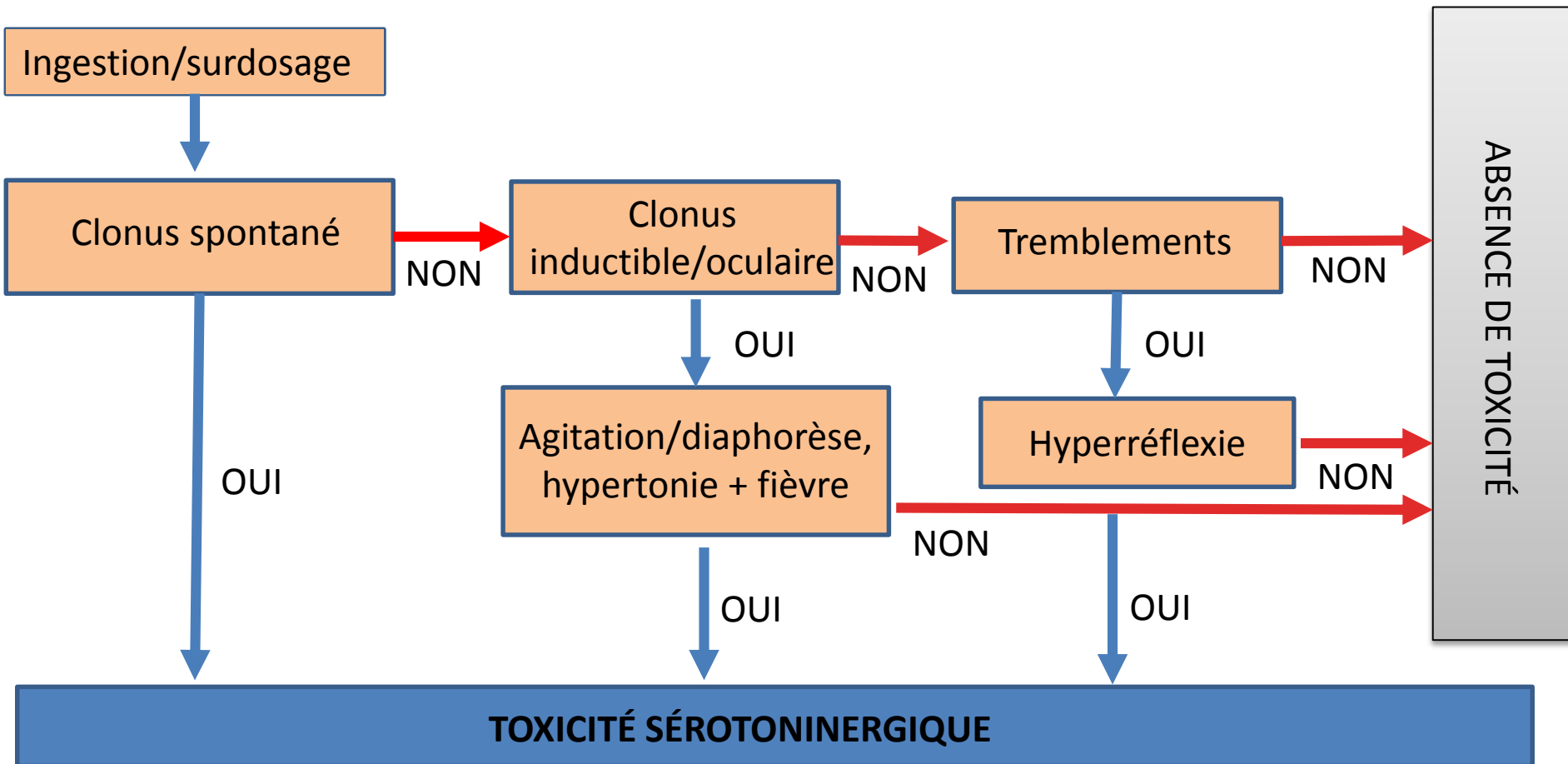
	MINEURS	MAJEURS
Symptômes psychiques	Nervosité Insomnie	Altération de l'état de conscience Euphorie État comateux
Symptômes neurologiques	Troubles de coordination Mydriase Akathisie	Myoclonies Frissons Rigidité Tremblements Hyperréflexie
Symptômes autonomiques	Tachycardie Tachypnée Diarrhées Hypertension/hypotension	Fièvre Sudation

Critères diagnostiques et échelles cliniques

Critères de Hunter (*Hunter Serotonin Toxicity Criteria*)

- Basés sur une étude rétrospective (n = 2 222)
 - Sensibilité 84 %
 - Spécificité 97 %
- ↑ Comparativement aux autres critères/échelles

Critères diagnostiques et échelles cliniques



Prise en charge du syndrome sérotoninergique

- Intensité de la prise en charge selon gravité et rapidité d'apparition
- Charbon de bois activé selon état d'éveil et délais de prise en charge
- Surveillance
 - Signes vitaux
 - Fréquence cardiaque
 - Tension artérielle → Réplétion liquidienne
 - Température → Couvertures refroidissantes
 - Tonicité musculaire → Benzodiazépines
 - Sédation

Prise en charge du syndrome sérotoninergique

- Contrôle de l'hyperthermie
 - Mesures non pharmacologiques
 - Couvertures refroidissantes/surface refroidissante
 - Soluté refroidi
 - Eau glacée par TNG
 - Immersion en eau glacée
 - Bloquants neuromusculaires non dépolarisants
 - Éviter succinylcholine
 - Intubation/ventilation

Prise en charge du syndrome sérotoninergique

- Benzodiazépines
 - Effet sédatif bénéfique sur l'**agitation**
 - ↓ tonicité musculaire
 - Contrôle des convulsions
 - Rôle protecteur par l'inhibition non spécifique de la transmission sérotoninergique

Traitement pharmacologique avec antagonistes sérotoninergiques : peu de données probantes!

- Aucune méta-analyse
- Aucune étude **prospective**
- Aucune étude comparative
- Revue de la littérature d'envergure : 1991

www.inspq.qc.ca

Agents antisérotoninergiques

Cyproheptadine (Periactin^{md})

- Antihistaminique (anticholinergique)
- Antagoniste sérotoninergique **5-HT_{2A}** (et 5-HT_{1A})
- Début d'action : 1 à 2 heures
- Résolution des symptômes attendue en 24 à 48 heures
- Posologie
 - Dose initiale : 12 mg PO
 - Dose d'entretien : 4 à 8 mg toutes les 6 heures

N Engl J Med. 2005 Mar 17;352(11):1112-20.

Cyproheptadine | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cité le 2017 Dec 12]. Disponible au: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/antidotes/cyproheptadine>

J Emerg Med. 1998 Aug;16(4):615-9.

Am J Psychiatry. 1997 Jun;154(6):884

Agents antisérotoninergiques

Cyproheptadine (Periactin^{md})

- Formulations disponibles
 - Comprimés
 - Solution orale
 - Administration par TNG possible
- Privilégier autre choix de traitement si charbon de bois activé a été administré

N Engl J Med. 2005 Mar 17;352(11):1112–20.

Cyproheptadine | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cité le 2017 Dec 12]. Disponible au: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/antidotes/cyproheptadine>

J Emerg Med. 1998 Aug;16(4):615–9.

49 Am J Psychiatry. 1997 Jun;154(6):884

Agents antisérotoninergiques

Olanzapine (Zyprexa^{md})

- Antipsychotique atypique
- Posologie
 - 2,5 à 10 mg PO ou IM (ne pas administrer SC/IV)
- Effets indésirables
 - Hypotension
 - Effets anticholinergiques

Agents antisérotoninergiques

Olanzapine (Zyprexa^{md})

- Formulations
 - Comprimés
 - Comprimés à dissolution rapide
 - Formulation intramusculaire

Utilisée en clinique, mais efficacité non démontrée de façon rigoureuse

- Quelques cas où olanzapine est suspectée comme étant la cause du syndrome sérotoninergique
 - Combinaison avec ISRS : facteur confondant

Agents antisérotoninergiques

Chlorpromazine

- Antipsychotique classique
- Formulation parentérale
- Posologie
 - 12,5 à 50 mg IM/IV/PO
- Effets indésirables
 - **Hypotension**

Importance de la prévention

- **Information aux professionnels de la santé et formation de ces derniers**
 - Risques
 - Médicaments/associations/interactions
 - Diagnostic
 - Évaluation de la gravité/diagnostic différentiel
 - Prise en charge
- **Précautions lors de la prescription**
 - Patients fragiles
 - Polypharmacie
 - Interactions médicamenteuses
 - ↑ graduelle des doses

Importance de la prévention

- **Information aux patients**
 - Reconnaître certains symptômes
 - Risque associé à la consommation de drogues
 - Prise de produits naturels/médicaments en vente libre

Conclusion

- Phénomène rare et majorité des cas peu graves, mais conséquences potentiellement sérieuses
 - Importance de la prévention et de l'éducation
- Médicaments en cause bien connus pour certains
 - Peu de données pour d'autres : vigilance de mise
- Traitement pharmacologique
 - **Peu** de données probantes (aucune méta-analyse)
 - Plus de données avec la cyproheptadine pour les antagonistes 5-HT

Remerciements

- **Olivier Jacques-Gagnon**, B. Sc. inf., CSPI, infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec – CIUSSSCN
- **Maude St-Onge**, M.D., Ph. D., FRCPC, directrice médicale du Centre antipoison du Québec; clinicienne chercheuse, Université Laval - CHU de Québec
- **Pierre-André Dubé**, B. Pharm., Pharm. D., M. Sc., C. Clin. Tox., pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec



Merci !

Questions ?

Références

LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité le 2017 Dec 14]. Disponible au: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_01/i_01_cr/i_01_cr_fon/i_01_cr_fon.html#2

LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité le 2017 Dec 14]. Disponible au: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_dep/i_08_m_dep_lithium.html#3

Barceloux DG. Medical toxicology of drug abuse synthesized chemicals and psychoactive plants [Internet]. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons; 2012. Disponible au: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781118105955>.

Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician*. 2015 Aug;18(4):395–400.

Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med*. 2004;62(9):309–13.

Borrelli F, Izzo AA. Herb–Drug Interactions with St John’s Wort (*Hypericum perforatum*): an Update on Clinical Observations. *AAPS J*. 2009 Dec;11(4):710.

Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1112–20.

Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014 Feb 19;348:g1626.

Coulombe Alexandrine. Le syndrome sérotoninergique secondaire à l’association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. *Pharmactuel*. 2008;41(1):30–5.

Chopra P, Ng C, Schweitzer I. Serotonin syndrome associated with fluoxetine and olanzapine. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2004 Apr;5(2):114–5.

Cyproheptadine | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cited 2017 Dec 12]. Available from: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/antidotes/cyproheptadine>

Dardis C, Omoregie E, Ly V. Fatal serotonin syndrome precipitated by oxcarbazepine in a patient using an selective serotonin reuptake inhibitor. *The neurologist*. 2012 Jul;18(4):204–5.

Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet Lond Engl*. 1993;342(8868):442–3.

Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jun;30(3):284–7.

Références

- Feinberg SS. Combining stimulants with monoamine oxidase inhibitors: a review of uses and one possible additional indication. *J Clin Psychiatry*. 2004 Nov;65(11):1520–4.
- Frucht SJ. Chapter 18: Serotonin Syndrome. In: *Movement disorder emergencies diagnosis and treatment* [Internet]. New York: Humana Press; 2013. Available from: Accès via SpringerLink <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60761-835-5>
- Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med*. 1998 Aug;16(4):615–9.
- Haslett CD, Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Oct;56(5):533–5.
- Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss HJ, Ackenheil M, Moller HJ. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;248(2):96–103.
- Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. 2012 Nov;24(4):310–8.
- Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust*. 2007 Sep 17;187(6):361–5.
- Jaunay E., Gaillac V., Guelfi J.D. The serotonin syndrome: What treatment and when? *Presse Med*. 2001;30(34):1695–700.
- Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Wilson AA, DaSilva JD, Houle S. Cyproheptadine: a potent in vivo serotonin antagonist. *Am J Psychiatry*. 1997 Jun;154(6):884
- Lefebvre L, Tremblay P-Y. Le syndrome sérotoninergique lors d'intoxications aiguës | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cité le 2017 Dec 7]. Disponible au: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/le-syndrome-serotoninergique-lors-d-intoxications-aigues>
- Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses*. 2000 Sep;55(3):218–24.
- Rojas-Fernandez CH. Can 5-HT3 Antagonists Really Contribute to Serotonin Toxicity? A Call for Clarity and Pharmacological Law and Order. *Drugs - Real World Outcomes*. 2014;1(1):3-5. doi:10.1007/s40801-014-0004-3.

Références

Rothman RB, Baumann MH. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. . Eur J Pharmacol. 2003 Oct 31;479(1-3):23-40.

Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991 Jun;148(6):705-13

Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. Expert Opin Drug Saf. 2008 Sep;7(5):587-96.

Thanacoody R. Serotonin syndrome. Medicine (Baltimore). 2007;35(10):556-7

Tisdale JE, Miller DA. Drug-induced diseases : prevention, detection, and management [Internet]. 2nd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2010. xxii, 1110 p.
Disponible au: <http://ariane.ulaval.ca/cgi-bin/recherche.cgi?qu=a1946428>

Uddin M.F., Alweis R., Shah S.R., Lateef N., Shahnawaz W., Ochani R.K., et al. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: A review. J Clin Diagn Res. 2017;11(9):OE05-OE07.

Vercueil L., Adriantseheno L.M., Hirsch E. Carbamazepine overdose following administration of sertraline: relation to serotonergic syndrome? Therapie. 1998;53(5):502-4.

Verre M, Bossio F, Mammone A, Piccirillo M, Tancioni F, Tortorella V, et al. Serotonin syndrome caused by olanzapine and clomipramine. Minerva Anesthesiol. 2008 Feb;74(1-2):41-5.

Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. Ochsner J. 2013;13(4):533-40.

Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. Cleve Clin J Med. 2016;83(11):810-7