

:: Syndrome sérotoninergique

Synonymes : SS - syndrome 5-HT

Définition :

Le syndrome sérotoninergique (SS) résulte d'une hyperstimulation des récepteurs de la sérotonine (5-HT). La sérotonine est un neurotransmetteur jouant un rôle important au niveau du système nerveux central, mais également présent dans les plaquettes, les cellules chromaffines et le tractus gastro intestinal.

Ce syndrome est d'origine médicamenteuse (interaction ou intoxication médicamenteuse / syndrome d'origine toxique ou toxidrome) et souvent induit par l'association de deux médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique.

Certains cas sont liés à la prise d'un seul médicament (surdosage).

La liste des médicaments impliqués est longue. Il s'agit le plus souvent des antidépresseurs qui agissent en inhibant la recapture de la sérotonine ce qui augmente la concentration au site d'action [**selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs) - inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**].

Une étude récente trouve une implication des IRS chez 16 % des patients hospitalisés dans un service d'urgence pour intoxication volontaire médicamenteuse. L'étude rétrospective montre que la survenue de critères de syndrome sérotoninergique, en particulier de convulsions, était plus fréquente dans le groupe de patients intoxiqués par IRS que chez les témoins appariés. Toutefois, l'attribution des symptômes observés aux IRS était rarement faite ce qui justifie une formation.

Le syndrome sérotoninergique est **brutal, et survient dans les 24 heures qui suivent l'introduction (ou le surdosage) de l'agent sérotoninergique.**

Il se traduit par une hyperthermie maligne; cette élévation extrême et brutale de la température centrale fait suite à l'introduction de ce type de traitement avec désadaptation des systèmes régulateurs de l'organisme, altération des métabolismes cellulaires et souffrance multiviscérale.

Les autres signes comprennent : sueurs, tremblements, agitation, troubles de la conscience, myoclonies, troubles de la coordination motrice, rigidité musculaire, agitation, confusion, **convulsions**, hyperréflexie, tachycardie, frissons, diarrhée...

Il s'agit d'un **diagnostic d'exclusion** : il est nécessaire d'écartier une infection, un trouble métabolique, un sevrage, un syndrome malin des neuroleptiques, un délirium tremens...

Le syndrome sérotoninergique est une **urgence médicale** qui doit être connue de tous, puisqu'elle met en jeu le pronostic vital.

Il n'existe pas d'argument dans la littérature en faveur d'un caractère familial du SS. Toutefois, des différences individuelles déterminées génétiquement du transporteur de la sérotonine sur lequel agissent les SSRIs pourraient expliquer une sensibilité individuelle.

Pour en savoir plus :

- Orphanet : Fiche Maladie : www.orpha.net

Sommaire	
<u>Fiche de régulation pour le SAMU</u>	<u>Fiche pour les urgences hospitalières</u>
<u>Synonymes</u>	<u>Problématiques en urgence</u>
<u>Mécanismes</u>	<u>Orientation</u>
<u>Risques particuliers en urgence</u>	<u>Précautions médicamenteuses</u>
<u>Traitements fréquemment prescrits au long cours</u>	<u>Précautions anesthésiques</u>
<u>Pièges</u>	<u>Mesures complémentaires en hospitalisation</u>
<u>Particularités de la prise en charge médicale préhospitalière</u>	<u>Don d'organes</u>
<u>En savoir plus</u>	<u>Numéros en cas d'urgence</u>
	<u>Ressources documentaires</u>

Fiche de régulation pour le SAMU

Synonymes

Pas de synonyme.

Ne pas confondre avec le syndrome malin des neuroleptiques.

Mécanismes

Hyperstimulation des récepteurs de la sérotonine souvent due à l'association de deux médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique : antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine [selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs)] ou à un surdosage / intoxication par un médicament prosérotoninergique.

Risques particuliers en urgence

Hyperthermie sévère ;
Convulsions ;
Agitation.

Traitements fréquemment prescrits au long cours

Pas de traitement préventif.

Pièges

Y penser : début plus brutal et évolution plus courte que le syndrome malin des neuroleptiques.

Particularités de la prise en charge médicale préhospitalière

- **Traitement symptomatique** : refroidissement externe, sédation (benzodiazépines), anticonvulsivants, intubation et ventilation mécanique (si coma ou défaillance plus sévère)... ;
- **Salicylés, paracétamol, corticoïdes** : sans intérêt ;
- Hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation.

En savoir plus

Fiches Orphanet Urgences : www.orphanet-urgences.fr

Fiche pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

Il faut penser au syndrome sérotoninergique lors de la prescription d'une association d'agents sérotoninergiques.

Il s'agit d'un effet indésirable des médicaments suivants (classes le plus souvent imputées) : liste non exhaustive.

- **IRS** : inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine / (fluoxetine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxétine, sertraline...);
- **IRSN** : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, milnacipran, duloxétine...);
- **Précurseurs de la sérotonine** (5-OH-tryptophane, L-tryptophane);
- **Antidépresseurs imipraminiques** (clomipramine, amitriptyline, amoxapine, désipramine, dosulépine, imipramine...);
- **Autres antidépresseurs** : miansérine, mirtazapine, reboxetine, trazodone, St John's Wort ou millepertuis...;
- **Agonistes sérotoninergiques** : triptans (almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan), ergotés (dérivés de l'ergot de seigle), buspirone: dihydroergotamine ...;
- **Médicaments augmentant la libération de sérotonine** (fenfluramine, ecstasy et dérivés, p-chloroamphétamine...);
- **IMAO inhibiteurs de la monoamine-oxydase / sélectifs ou non** (iproniazide, sélégiline, moclobémide, toloxatone...);
- **Autres agents sérotoninergiques** : metoclopramide, substances illicites (cocaïne), certains **opioïdes** (tramadol, dextrométhorphan, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, péthidine, buspirone, codéine, méthadone), ginseng, lévodopa, linezolid (antibiotique), lithium, carbamazépine, valproate, un anorexigène amphétaminique (sibutramine), un amphétaminique utilisé dans le sevrage tabagique (bupropion, alias amfébutamone), un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention (atomoxétine), le bleu de méthylène, un antidépresseur inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce (dapoxétine)...

La **présentation est très variable**, avec des manifestations protéiformes et peu spécifiques. Le diagnostic est clinique et repose sur l'anamnèse concernant l'état psychiatrique du patient, la prise de médicaments et l'apparition des symptômes. Trois scores diagnostiques ont été proposés. Une méta-analyse récente insiste sur le fait qu'ils se fondent sur des rapports anecdotiques de cas cliniques.

Il s'agit d'un **diagnostic d'exclusion** : un processus infectieux, un trouble métabolique et une affection neurologique ou psychiatrique doivent être écartés.

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

Le début est plus **brutal** que le syndrome malin des neuroleptiques et **l'évolution plus courte**.

Le traitement repose sur l'arrêt des IRS et la prise en charge symptomatique et sédation par benzodiazépines. La cyproheptadine est recommandée dans les formes graves.

1. Mesures diagnostiques en urgence

Le début peut être brutal.

■ Éléments cliniques du diagnostic :

Manifestations végétatives :

- **Hyperthermie >39°** d'installation rapide ;
- Tachycardie sinusale/arythmie/hypo ou hypertension artérielle ;
- Nausées, vomissements et **diarrhée** ;
- Tachypnée et dyspnée ;
- Hypersudation ou frissons/**tremblements**.

Syndrome neuropsychiatrique :

- Anxiété, impatience, **agitation** et nervosité ;
- Insomnie ;
- **Confusion**, désorientation, troubles du comportement ;
- Encéphalopathie ;
- **Convulsions** ;
- Troubles de la conscience, coma.

Signes neuromusculaires :

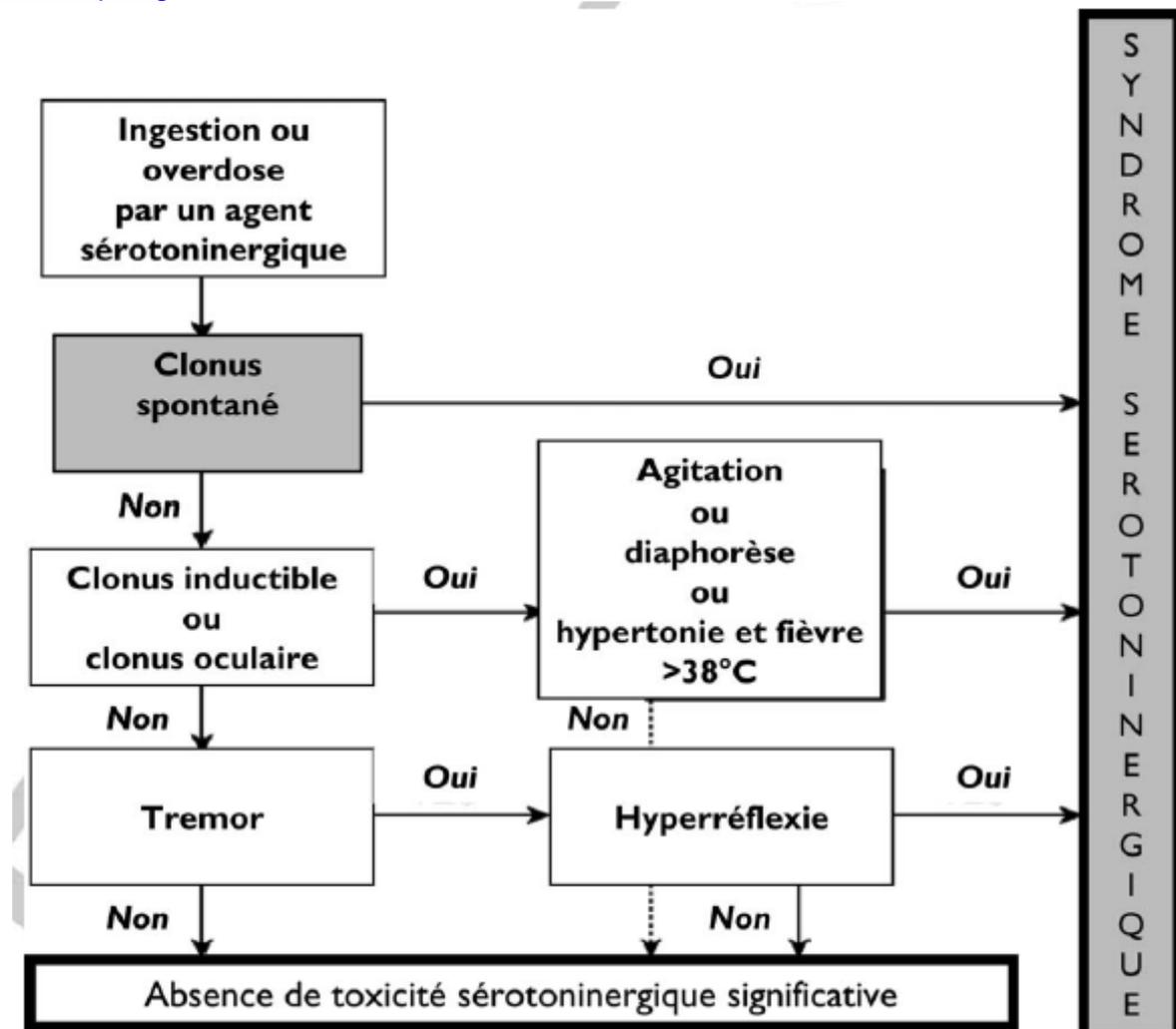
- **Myoclonies**, akathisie (impatiences motrices) ;
- **Troubles de la coordination** ;
- **Hyperréflexie**, mydriase, clonus, **augmentation du tonus musculaire** ;
- **Syndrome pyramidal**.

Le diagramme de Hunter peut faciliter le diagnostic :

Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria; simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM. 2003;96(9):639.

www.ncbi.nlm.nih.gov

www.aafp.org



▪ **Évaluer la gravité :**

Persistance des troubles neurologiques ou du collapsus.

▪ **Explorations en urgence :**

- Gaz du sang artériel si détresse respiratoire ;
- Electrolytes ;
- Coagulation ;
- Fonction rénale.

▪ **Monitoring :**

- Voies veineuses périphériques ;
- Température par thermomètre électronique sublingual ou rectal ;
- Pouls-tension / ECG ;
- SpO₂, ETCO₂ si intubation trachéale ;
- Ionogramme, fonction rénale ;
- Glycémie ;
- Bilan hépatique ;
- Recherche d'un trouble de la coagulation (CIVD) ;
- Suivi urinaire (diurèse/sonde urinaire).

La mesure du taux sanguin de sérotonine, non corrélé au taux central et à la clinique, n'est pas contributive.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

L'arrêt du traitement sérotoninergique est impératif.

▪ **Mesures symptomatiques :**

- **Hyperthermie** : réfrigération immédiate externe.

Plusieurs techniques de refroidissement peuvent être proposées.

Deux solutions sont prioritaires si leur mise en œuvre est possible :

1. Tunnels réfrigérants avec ventilation d'air et brumisation associée ;
2. Immersion dans de l'eau froide (entre 10 et 15 °C).

Monitoring de la température centrale.

- Traitement d'une hyperkaliémie : sans particularité.

- Rhabdomyolyse : perfusions abondantes avec des solutions « cristalloïdes ».

▪ **Traitements spécifiques :**

Le traitement est essentiellement symptomatique.

Sédation par benzodiazépines.

En cas de gravité : intubation, ventilation mécanique et curarisation par un curare non dépolarisant.

L'antidote spécifique est la **cyproheptadine** (antihistaminique H1 et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et 2C), mais cette hypothèse thérapeutique n'est pas validée par un essai contrôlé randomisé.

Prendre avis auprès d'un centre antipoison.

Éviter, en cas de fièvre spécifique

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (inefficacité et néphrotoxicité)
- Le paracétamol (inefficacité et hépatotoxicité)
- Les neuroleptiques

► Traitement des autres symptômes du SS

Sans particularité.

Orientation

► Transport du domicile vers le service d'accueil des urgences

▪ Où transporter ?

- Transférer en réanimation USI.

▪ Comment transporter ?

- Précautions usuelles ;
- Traitements d'urgence à disposition.

► Orientation au décours des urgences hospitalières

Une fois le diagnostic et les mesures d'urgence effectuées :

**Surveiller le patient au moins 24 h en unité de soins intensifs (USI),
la recrudescence de la crise étant possible**

Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)

Une consultation psychiatrique est indispensable pour adapter le traitement de la dépression.

Il convient d'être prudent lors de l'association de 2 médicaments prosérotoninergiques et d'interrompre le traitement dès l'apparition de manifestations sérotoninergiques même minimes.

Précautions anesthésiques

Exclusion du curare dépolarisant pendant la crise.

Demander l'avis d'un centre expert hyperthermie maligne (HM), si survenue de la crise dans un contexte d'anesthésie.

Mesures complémentaires en hospitalisation

En cas de rhabdomyolyse : dosage des CPK entre 12 heures et 24 heures et jusqu'à normalisation des valeurs.

Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances, le don de certains organes et tissus est possible en fonction de l'évaluation de chaque cas (évaluation individuelle, clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis).

Pour une réponse adaptée, contactez le centre de référence ou les services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la biomédecine (cf. numéros ci-dessous).

De manière générale et dans l'état actuel des connaissances :

- ▶ **Risque de transmission de la maladie** : il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes ou de tissus ;
- ▶ **Risque particulier lié à la maladie ou au traitement** : un médicament est le facteur déclenchant de la maladie.
L'organe prélevé précocement peut contenir ce médicament et donc être, théoriquement, le facteur déclenchant de la crise chez un receveur susceptible, mais ceci semble fortement improbable.
- ▶ **Don d'organes** : à discuter en fonction de l'évaluation clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis ; la fonction rénale peut être altérée par la rhabdomyolyse, la cytolyse hépatique et les troubles de l'hémostase sont fréquents et doivent être pris en compte ;

- **Don de tissus** : pas de contre-indication ; sous réserve d'une évaluation individuelle, les dons de tissus (cornée, vaisseaux, valves, peau, os...) sont possibles ;

Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la biomédecine (ABM)

Numéros des 4 territoires de régulation (24h/24h).

- SRA Nord-Est	09 69 32 50 20
- SRA Sud-Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
- SRA Grand-Ouest	09 69 32 50 80
- SRA Île-de-France / Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

Ressources documentaires

- SFAR : <http://www.sfar.org/myopathieanesth.html>
Recommandations d'Experts pour le Risque d'HYPERTHERMIE MALIGNNE en Anesthésie Réanimation SFAR - CRC 12 septembre 2013
http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_SFAR_HyperthermieMaligne.pdf
- Malignant hyperthermia: a review - Rosenberg et al
Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015.10:93
<http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0310-1>
- Jaunay E, Gaillac V, Guelfi JD. Syndrome sérotoninergique. Quel traitement et quand ? Presse Med 2001;30:1695-700.
- Radomski JW, Dursun SM, Reveley MAKSP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. Med Hypotheses 1999; 55:218–24.
- Patricia I. Rosebush, MD - Serotonin Syndrome in nmsis - McMaster University Hamilton, Ontario, Canada – <https://www.mhaus.org/nmsis/medical-education-programs/serotonin-syndrome/>
- Werneke U Jamshidi F, Taylor DM Ott M- Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome - a meta-analysis of cases. - BMC Neurol. 2016 Jul 12;16:97.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27406219>
- Sébastien Beaune - Toxicité sérotoninergique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : Aspects cliniques et modèle expérimental : exemple du citalopram - Thèse de doctorat de Toxicologie dirigée par le Professeur Bruno Mégarbane - 7 Octobre 2014
http://app.parisdescartes.fr/qedfs/these/2014/10/22143542/vd_Beaune_Sebastien.pdf
- Sébastien Beaune, Emmanuel Curis, Enrique Casalino, Philippe Juvin and Bruno Mégarbane Do Serotonin Reuptake Inhibitors Worsen Outcome of Patients Referred to the Emergency Department for Deliberate Multi-drug Exposure?
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2015, 116, 372–377
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.12311/epdf>
- S. Beaune, P. Juvin, A. Beauchet, E. Casalino, B. Megarbane Deliberate drug poisonings admitted to an emergency department in Paris area – a descriptive study and assessment of risk factors for intensive care admission
Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20 (6): 1174-1179
<http://www.europeanreview.org/article/10517>

Ces recommandations ont été élaborées par :

Pr Renée Krivosic-Horber

Unité de diagnostic et de recherche sur l'hyperthermie maligne
Centre des maladies rares neuro-musculaires
Pôle d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Roger-Salengro - 59037 Lille Cedex
unite.hyperthermiemaligne@chru-lille.fr

Et le Pr Bruno Mégarbane

Réanimation médicale et toxicologique - hôpital Lariboisière - université Paris-Diderot -
Inserm UMRS-1144 - 2, rue Ambroise-Paré - 75010 Paris - France
Tél. : +33-660221804
[Bruno-megarbane@wanadoo.fr](mailto:bruno-megarbane@wanadoo.fr)

En collaboration avec :

- La Société française de médecine d'urgence (SFMU)

- **Docteur Gilles Bagou** : anesthésiste-réanimateur urgentiste - SAMU-SMUR de Lyon
- hôpital Edouard-Herriot - 69437 Lyon Cedex 03

- **Docteur Olivier Ganansia** : commission des référentiels de la SFMU - chef de service des Urgences - Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph - 75014 Paris

- **Docteur Pierre-Gerault Claret** : urgences CHU de Nîmes - Place du Pr R. Debré -
30029 Nîmes Cedex 9

- **Docteur Christophe Leroy** : médecin urgentiste - hôpital Louis-Mourier - 92700 Colombes

- L'Agence de biomédecine (ABM)

Docteurs Olivier Huot et Francine Meckert : service de Régulation et d'Appui de l'Agence de biomédecine (ABM)

Date de réalisation : 25/01/2018