



## Points de repère du rédacteur

► Le syndrome sérotoninergique, plus exactement appelé *toxicité sérotoninergique*, est un problème potentiellement fatal, induit par des médicaments et causé par une trop grande quantité de sérotonine dans les synapses du cerveau. Les patients présentent une combinaison de symptômes neuromusculaires, du système nerveux autonome et de l'état mental.

► Dans la plupart des cas, il s'agit de 2 médicaments qui augmentent la sérotonine de façon différente ou d'une surdose d'un médicament qui agit sur la sérotonine. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont le plus souvent en cause. Il faudrait éviter l'utilisation simultanée de 2 médicaments à forte dose agissant sur la sérotonine.

► Il est essentiel de prévenir la toxicité sérotoninergique. Il importe d'informer les prescripteurs et les patients de manière à éviter et à détecter la toxicité sérotoninergique.

# Démystifier le syndrome (ou la toxicité) sérotoninergique

Ai-Leng Foong PharmD Kelly A. Grindrod PharmD MSc

Tejal Patel PharmD Jamie Kellar PharmD

## Résumé

**Objectif** Passer en revue les symptômes de la toxicité sérotoninergique (communément appelée le *syndrome sérotoninergique*), les médicaments causatifs et leurs mécanismes d'action, et proposer aux médecins de soins primaires des stratégies pratiques pour prévenir et dépister la toxicité sérotoninergique.

**Qualité des données** Une recherche documentaire a été effectuée dans PubMed et Google Scholar pour trouver des articles pertinents sur la toxicité sérotoninergique, ses causes et les diagnostics différentiels, à l'aide d'expressions de recherche liées à la toxicité sérotoninergique (*serotonin syndrome, serotonin toxicity, serotonin overdose*), à ses causes (noms individuels de classes de médicaments, noms individuels de médicaments), et à son diagnostic (*differential diagnosis, neuroleptic malignant syndrome, anticholinergic toxicity, discontinuation syndrome, malignant hyperthermia, serotonin symptoms*). Des experts en médecine psychiatrique, en pharmacie psychiatrique, en pharmacologie clinique et en toxicologie médicale ont été consultés. Les données probantes sont de niveaux II et III.

**Message principal** La toxicité sérotoninergique est un problème induit par des médicaments, qui est causé par la présence de trop de sérotonine dans les synapses du cerveau. Les cas qui exigent une hospitalisation sont rares, et il est peu probable que les cas bénins dus aux effets secondaires médiés par la sérotonine soient fatals. Les patients présentent une combinaison de symptômes neuromusculaires, du système nerveux autonome et de l'état mental. Parmi les médicaments qui augmentent la sérotonine se trouvent les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les libérateurs de sérotonine. Dans la plupart des cas, 2 médicaments qui augmentent la sérotonine de façons différentes sont en cause; la combinaison la plus inquiétante est un inhibiteur de la monoamine oxydase avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline.

**Conclusion** Les médecins de famille jouent un rôle important dans la détection et la prévention du syndrome sérotoninergique en enseignant aux patients à reconnaître les symptômes et en surveillant les patients durant toute leur thérapie.

La toxicité sérotoninergique (communément appelée le *syndrome sérotoninergique*) est un problème potentiellement mortel, induit par des médicaments, qui est causé par un surplus de sérotonine dans les synapses du cerveau<sup>1-3</sup>. Les patients présentent un ensemble de symptômes neuromusculaires, du système nerveux autonome et de l'état mental. La plupart des cas sont attribuables à l'usage de 2 médicaments qui augmentent la sérotonine de façons différentes ou à une surdose de 1 seul de ces médicaments<sup>1-3</sup>. Quoique les inhibiteurs de la monoamine oxydase (iMAO), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) soient habituellement

à l'origine du problème, la liste des autres agents contributifs est longue, et elle inclut souvent des substances qui passent inaperçues, comme les herbes médicinales et les drogues illicites<sup>1-3</sup>.

Les épisodes de syndrome 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. L'occurrence d'une faible toxicité semble rare, mais elle n'est probablement pas toujours signalée, parce qu'elle n'est pas reconnue ou qu'elle est confondue avec d'autres syndromes<sup>2</sup>. L'absence de critères diagnostiques convenus, les incohérences dans les symptômes cliniques et le manque de formation des cliniciens pour reconnaître le syndrome signifient que des rapports de cas sont publiés même lorsque les patients ne souffrent pas vraiment de toxicité sérotoninergique, ce qui complique la littérature scientifique<sup>1,2,4</sup>. Compte tenu du recours de plus en plus grandissant aux antidépresseurs pour des problèmes liés à l'humeur et d'autres conditions comme l'anxiété, la douleur, l'insomnie, les bouffées de chaleur ménopausiques, les professionnels de la santé ont besoin de plus de précisions pour les aider à prévenir, détecter et prendre en charge la toxicité sérotoninergique<sup>5,6</sup>.

Cette mise à jour a pour but de passer en revue les symptômes de la toxicité sérotoninergique, les médicaments causatifs et leur mode d'action, et de proposer aux médecins de soins primaires des stratégies pratiques pour la prévenir et la détecter.

### Qualité des données

Nous avons effectué une recherche documentaire dans PubMed et Google Scholar pour trouver des articles pertinents sur la toxicité sérotoninergique, ses causes et les diagnostics différentiels. Nous avons utilisé une série d'expressions de recherche liées à la toxicité sérotoninergique (*serotonin syndrome*, *serotonin toxicity*, *serotonin overdose*), à ses causes (noms individuels de classes de médicaments, noms individuels de médicaments) et à son diagnostic (*differential diagnosis*, *neuroleptic malignant syndrome*, *anticholinergic toxicity*, *discontinuation syndrome*, *malignant hyperthermia*, *serotonin symptoms*). Nous avons consulté des experts en médecine psychiatrique, en pharmacie psychiatrique, en pharmacologie clinique et en toxicologie médicale. Les recommandations se fondent sur les critères exposés dans *Le Médecin de famille canadien*, selon lesquels les données de niveau I incluent au moins 1 étude randomisée contrôlée bien exécutée, une revue systématique ou une méta-analyse; les données de niveau II comportent d'autres essais comparatifs et

des études non randomisées, de cohortes, cas-témoins ou épidémiologiques, et préférablement plus de 1; et le niveau III représente des opinions d'experts et des déclarations consensuelles. Les recommandations se fondent sur des données de niveaux II et III.

### Message principal

Nous avons produit un infographique à la **Figure 1**, qui se fonde sur les meilleures données probantes accessibles (**Tableau 1**)<sup>1-4,7-12</sup>. L'infographique et, en anglais seulement, une brochure à l'intention des patients se trouvent dans **CFPlus\***.

**Évaluer le patient.** Les meilleurs renseignements disponibles sur les symptômes de la toxicité sérotoninergique proviennent d'une analyse rétrospective de données prospectives recueillies par le Hunter Area Toxicology Service en Australie (données probantes de niveau II)<sup>1</sup>. Les patients présentent une triade de changements sur les plans neuromusculaires, du système nerveux autonome et de l'état mental, qui apparaissent dans un intervalle variant de quelques heures à 1 journée après l'augmentation d'une dose ou l'ajout d'un médicament sérotoninergique (**Tableau 2**)<sup>1,2,12,13</sup>. En l'absence de traitement, la toxicité sérotoninergique s'aggrave rapidement et peut être fatale<sup>2</sup>. Parce que la toxicité se présente sous forme de spectre plutôt que d'un ensemble défini de signes et de symptômes (p. ex. un syndrome), l'expression *toxicité sérotoninergique* est plus exacte que *syndrome sérotoninergique*<sup>1</sup>.

Les symptômes légers, notamment la nervosité, l'insomnie, la nausée, la diarrhée, les tremblements et la dilatation des pupilles, peuvent évoluer vers un stade modéré, comme l'hyperréflexie (réflexes plus prononcés), la transpiration, l'agitation, la fièvre, le clonus (spasmes musculaires rythmés) et le clonus oculaire (mouvements des yeux d'un côté à l'autre). Les patients dont les symptômes sont graves devraient être envoyés immédiatement à l'hôpital; parmi les symptômes sévères 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.

Les cas de toxicité sérotoninergique qui exigent une hospitalisation sont simples à diagnostiquer, parce que les symptômes graves (comme le clonus symétrique bilatéral, des jambes plus que des bras) ne sont pas courants dans d'autres situations. La combinaison de manifestations non spécifiques du système nerveux autonome, une diversité de signes et de symptômes possibles et l'absence d'analyses en laboratoire concluantes compliquent le diagnostic des cas plus légers, mais il est peu probable que ces derniers soient fatals.

**Évaluer les médicaments.** Parce que la toxicité sérotoninergique est déclenchée par des médicaments, il est

L'infographique (**Figure 1**) et, en anglais seulement, une brochure à l'intention des patients se trouvent à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca). Allez au texte intégral de l'article en ligne et cliquez sur l'onglet **CFPlus**.

Figure 1

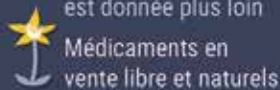
# Cibler le syndrome sérotoninergique

**Définition :** Toxicité causée par des niveaux excessifs de sérotonine et qui résulte d'une surdose de médicaments ou d'une interaction médicamenteuse

**Évaluer le patient** Les symptômes commencent dans un intervalle allant de quelques heures à 1 journée suivant l'augmentation de la dose ou l'ajout d'un médicament

Faible		Modéré		Grave	
Nervosité	Tremblements	Hyperréflexie	Clonus inducible	Fièvre >38,5° C/101,3° F	Rhabdomyolyse
Insomnie	Pupilles dilatées	Transpiration	Mouvements oculaires d'un côté à l'autre	Confusion/delirium	<b>Décès</b>
Nausée/diarrhée		Agitation/fébrilité		Clonus/rigidité soutenus	

**Évaluer tous les médicaments** Dans la plupart des cas, 2 médicaments qui augmentent la sérotonine de manière différente sont en cause – la liste complète est donnée plus loin



**Exclure d'autres possibilités** Le syndrome sérotoninergique peut ressembler à d'autres problèmes; le diagnostic exige un bilan précis des médicaments

Problèmes qui se ressemblent :

Cessation d'antidépresseurs  
Toxicité anticholinergique  
Hyperthermie maligne  
Syndrome malin des neuroleptiques

Méningite/encéphalite  
Surdose de drogues  
Sevrage de l'alcool/des benzodiazépines

**Rappel à tous les patients :**

Les hausses non toxiques de la sérotonine peuvent causer de l'anxiété, de l'agitation et de l'irritabilité pendant 1 à 2 semaines

**Si un syndrome sérotoninergique est soupçonné** Ne pas attendre, il faut agir, car il progresse rapidement



Arrêter le(s) médicament(s)



Envoyer le patient à l'hôpital



Lorsque les symptômes ont disparu

Essayer d'autres médicaments ou recommencer lentement, à faibles doses

**Prévenir le syndrome sérotoninergique** Demeurer alerte – la plupart des cas sont évitables

- ✓ Utiliser la dose efficace la plus faible
- ✓ Vérifier la monographie pour connaître la chronologie du sevrage et de l'élimination
- ✓ Réévaluer chaque année la nécessité d'un médicament lié à la sérotonine
- ✓ Questionner à propos de l'usage de drogues illicites
- ✓ Faire un suivi 1 à 2 jours après l'augmentation d'une dose ou le début d'un nouveau médicament
- ✓ Enseigner aux patients à reconnaître le syndrome sérotoninergique

ÉVITER : **Le groupe A** avec **le groupe A** ou **le groupe A** avec **le groupe B**

USER DE

PRUDENCE : Si DEUX médicaments ou plus du **groupe B** sont utilisés, surtout si UN est utilisé à forte dose

SURVEILLER : Si un patient utilise un médicament du **groupe B** et qu'un deuxième du **groupe B** est ajouté, il faut commencer à une faible dose, l'augmenter prudemment et surveiller les symptômes pendant 24 à 48 heures après chaque changement

### Groupe A

#### IMAO A et B non sélectifs et irréversibles

Isocarboxazide  
Isoniazide  
Phénelzine  
Tranylcypromine

#### IMAO A et B non sélectifs et réversibles

Linézolide

#### IMAO B sélectifs et irréversibles

Sélégiline (non sélective à plus fortes doses)  
Rasagiline

#### IMAO A sélectifs et réversibles

Moclobémide  
Chlorure de méthylthionium (non sélectif à plus fortes doses)

### Groupe B

#### Antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : paroxétine, fluvoxamine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluoxétine  
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) : venlafaxine, desvenlafaxine, duloxétine  
Antidépresseurs tricycliques : clomipramine, imipramine

#### Opioides et autres analgésiques

Tramadol, mépéridine, méthadone, fentanyl (improbable avec la morphine, la codéine, l'oxycodone, la buprénorphine)

#### Médicaments contre la toux, le rhume et les allergies

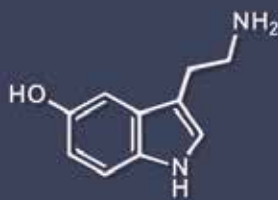
Dextrométhorphan (« DM »), chlorphéniramine

#### Produits de santé naturels

Millepertuis, L-tryptophane, anorexigènes

#### Drogues illicites

Ecstasy (MDMA), amphétamines, cocaïne



Fréquemment mentionnés, mais sont des causes improbables du syndrome sérotoninergique

Triptans (p. ex. sumatriptan)

Antidépresseurs : amitriptyline, mirtazapine, trazodone

Antiémétiques : antagonistes des récepteurs 5-HT3 (p. ex. ondansétron), métoclopramide

Buspirone, lithium

Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112-20.

Gardner DM. Serotonin Syndrome.

Gilman K. A systematic review of the serotonergic effects of Mirtazapine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 21(2):117-25.

Gilman K. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2010; 50(2):264-72.

Gilman K. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005 Oct; 95(4):434-41.

Gilman K. CNS toxicity involving methylene blue. *J Psychopharmacol*. 2011 Mar; 25(3):429-36.

Harada T et al. Incidence and predictors of activation syndrome induced by antidepressants. *Depress Anxiety* 2008; 25:1014-19.

Isbister GK et al. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007; 187(6):361-5.

Sinclair LJ et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry* 2009; 194:483-90.

Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbitt D, Dawson AH, Whyte JM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria. *QJM*. 2003; 96(9):633-642.

Contenu par Kelly Grindrod, PharmD; Tejal Patel, PharmD; Jamie Kellar, PharmD; Ai-Leng Foong, BSc. Conception par Adrian Poon, BA.

**Tableau 1. Données probantes à l'appui des principaux éléments à considérer dans la pratique**

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES	COTE DES DONNÉES PROBANTES	RÉFÉRENCES
Les meilleures données probantes accessibles à l'appui de la présentation clinique de la toxicité proviennent du Hunter Area Toxicology Service en Australie	Niveau II*	1
La toxicité sérotoninergique se produit le plus souvent lorsque 2 médicaments qui augmentent la sérotonine sont utilisés simultanément. La combinaison médicamenteuse la plus préoccupante est l'utilisation d'un iMAO avec un ISRS, un IRSN ou un autre iMAO	Niveau III†	1,3
Certains médicaments (p. ex. triptans, ondansétron) sont réputés causer la toxicité sérotoninergique alors que ce n'est pas le cas	Niveau III†	1,4,7-11
Il importe de prévenir la toxicité sérotoninergique par de bonnes pratiques en matière de prescription et une surveillance adéquate	Niveau III†	2,12

iMAO—inhibiteur de la monoamine oxydase, IRSN—inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline, ISRS—inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

\*Niveau II: Essais comparatifs autres que des études randomisées contrôlées, des revues systématiques ou des méta-analyses; études non randomisées, de cohortes, cas-témoins ou épidémiologiques; et préférablement plus de 1 étude.

†Niveau III: Opinions d'experts ou déclarations consensuelles

**Tableau 2. Signes et symptômes de toxicité sérotoninergique**

CATÉGORIE	SIGNES ET SYMPTÔMES
Neuromusculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremblements</li> <li>• Hyperréflexie (réflexes accrus)*</li> <li>• Clonus (spasmes musculaires rythmés qui peuvent être spontanés, inductibles ou oculaires)*</li> </ul>
Système nerveux autonome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mydriase (pupilles dilatées)</li> <li>• Diaphorèse (transpiration)</li> <li>• Tachycardie (rythme cardiaque plus élevé)</li> <li>• Tachypnée (rythme respiratoire plus rapide)</li> </ul>
État mental	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitation</li> <li>• Excitation</li> <li>• Fébrilité</li> <li>• Confusion</li> <li>• Delirium</li> </ul>

Données tirées de Dunkley et coll.<sup>1</sup>, Boyer et Shannon<sup>2</sup>, Ables et Nagubilli<sup>12</sup> et Isbister et coll.<sup>13</sup>.

\*L'hyperréflexie et le clonus sont souvent plus intenses dans les jambes que dans les bras.

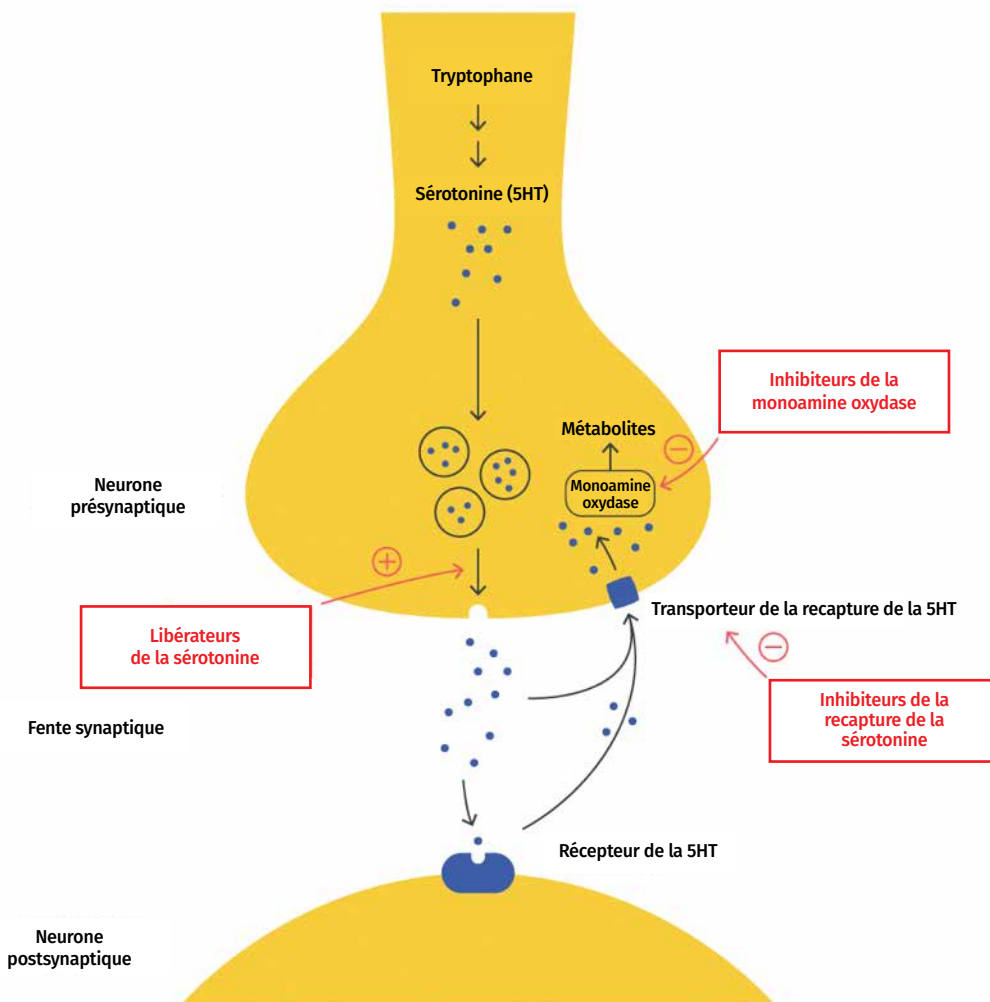
La sérotonine est formée à partir du tryptophane alimentaire et est emmagasinée dans le bouton terminal présynaptique<sup>15</sup>. Elle est libérée dans les synapses, où elle agit sur les boutons terminaux présynaptiques et post-synaptiques, puis elle revient dans le bouton terminal présynaptique pour y être décomposée par la monoamine oxydase (**Figure 2**)<sup>15</sup>. Parmi les médicaments qui augmentent les concentrations synaptiques de sérotonine se trouvent les iMAOI, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les libérateurs de sérotonine<sup>4</sup>.

*Inhibiteurs de la monoamine oxydase:* Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ralentissent la décomposition de la sérotonine en bloquant la monoamine oxydase<sup>15</sup>. Cette classe de médicaments est la plus inquiétante, surtout les iMAO qui se lient de manière irréversible et non sélective aux 2 types de monoamine oxydase (MAO-A et MAO-B); les inhibiteurs de la MAO-A sont plus susceptibles de causer une toxicité, parce que la MAO-A exerce un plus grand rôle dans la décomposition de la sérotonine<sup>1,15</sup>. La combinaison de 2 iMAO ou de 1 iMAO avec un autre médicament sérotoninergique présente le plus grand risque de toxicité sérotoninergique. Même s'ils ne sont plus très courants, 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<sup>3,16</sup>.

*Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine:* Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine empêchent le retour de la sérotonine de la synapse jusqu'au bouton terminal présynaptique pour y être décomposée, la maintenant là où elle agit<sup>15</sup>. Les médicaments qui empêchent la recapture de la sérotonine sont, entre autres, les suivants: les IRSN, les ISRS, le tramadol, certains antidépresseurs tricycliques (ATC), certains opioïdes, le dextrométhorphan, les antihistaminiques

nécessaire pour la diagnostiquer d'effectuer un bilan rigoureux de la médication, surtout si un patient a utilisé récemment un iMAO ou un autre médicament qui augmente la sérotonine. La toxicité sérotoninergique se produit le plus souvent lorsque 2 médicaments ou plus qui élèvent le niveau de sérotonine sont utilisés simultanément et, en particulier, si leur mode d'action est différent<sup>1,2,12,13</sup>. La combinaison d'un iMAO avec un ISRS, un IRSN ou un autre iMAO est la plus risquée, quoique d'autres agencements puissent aussi se traduire par une toxicité. Certains experts font valoir que des doses thérapeutiques d'un seul médicament peuvent causer une toxicité, mais le risque est faible, puisqu'il s'agit d'une toxicité médicamenteuse liée à la dose<sup>1,2,14</sup>.

**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 oxydase<sup>10</sup>. Les 3 classes de médicaments qui augmentent la sérotonine dans les synapses sont indiquées en rouge.



5HT—5-hydroxytryptamine.

chlorphéniramine et bromphéniramine, et les herbes médicinales comme le millepertuis<sup>7,13</sup>.

Après les iMAO, les ISRS et les IRSN sont les médicaments sérotoninergiques les plus inquiétants, parce que leur principal mode d'action est d'augmenter la sérotonine<sup>1,2</sup>. L'IRSN venlafaxine cause plus souvent la toxicité que le font les ISRS, possiblement parce que son mécanisme sérotoninergique n'est pas un inhibiteur de la recapture<sup>3</sup>.

Certains opioïdes synthétiques, comme le tramadol, la méthadone, la mépéridine, le fentanyl et le dextrométhorphan, sont de faibles inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et peuvent causer une toxicité, mais les opioïdes dont la structure ressemble à celle de la morphine ne sont pas des inhibiteurs de la recapture, ce qui signifie que la morphine, la codéine, l'oxycodone et la buprénorphine ne causent pas de toxicité<sup>7</sup>. 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.

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 ATC à être impliqués dans la toxicité sérotoninergique; d'autres ATC comme l'amitriptyline sont des inhibiteurs plus faibles et, par conséquent, moins susceptibles de causer une toxicité<sup>3,7</sup>.

**Libérateurs de sérotonine:** Les libérateurs de sérotonine agissent pour libérer plus de sérotonine du bouton terminal présynaptique dans la synapse. Il s'agit des amphétamines, sauf le méthylphénidate, et de la drogue illicite ecstasy (3,4-méthylènedioxyamphétamine)<sup>3,7,12</sup>.

**L-tryptophane:** Le L-tryptophane est un médicament qui ne s'inscrit pas dans l'une de ces 3 catégories et qui peut être utilisé pour divers troubles de l'humeur<sup>3</sup>. Le L-tryptophane peut augmenter les niveaux de sérotonine, parce que la sérotonine est produite à partir du tryptophane; par ailleurs, le risque est faible.

**Controverses.** 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 — soit 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<sup>8,9</sup>. Au nombre des exemples figurent les triptans (utilisés pour les migraines), les antiémétiques comme l'ondansétron, l'olanzapine, la mirtazapine, la cyclobenzaprine, le bupropion, la trazodone, la buspirone, le lithium et l'amitriptyline<sup>1,4,7-11</sup>. L'improbabilité qu'ils causent une toxicité sérotoninergique est étayée par l'absence de

rapports de cas impliquant ces médicaments, l'examen de séries de cas, l'étude des données probantes dans les rapports de cas et la compréhension de la pharmacologie de ces médicaments.

En 2016, un avis de la FDA<sup>8</sup> indiquait que les opioïdes interagissaient avec les médicaments contre la migraine (triptans), alors que cet avertissement reposait en partie sur des rapports de cas de mauvaise qualité qui n'utilisaient pas des critères validés (p. ex. les critères de la toxicité sérotoninergique de Hunter) pour diagnostiquer la toxicité sérotoninergique<sup>4</sup>. Pareillement, la FDA, Santé Canada et l'Organisation mondiale de la Santé ont publié des avertissements au sujet des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (p. ex. des antiémétiques comme l'ondansétron et le granisétron) en dépit de l'absence de données de grande qualité suffisantes pour établir que cette classe de médicaments causait une toxicité<sup>8-10,17,18</sup>.

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 cliniques médicales. Au Canada, Vigilance Santé et First Databank maintiennent des bases de données actualisées qui sont utilisées dans les outils électroniques d'aide à la décision à l'intention des professionnels de la santé, comme l'information sur les médicaments nécessaire pour vérifier les interactions<sup>19,20</sup>. Même si ces entreprises reconnaissent que la FDA et Santé Canada ont publié des renseignements qui reposaient sur de faibles données probantes, leurs vérificateurs des interactions signalent encore des combinaisons de médicaments qui ne sont pas susceptibles de causer une toxicité sérotoninergique. Par conséquent, les prescripteurs pourraient éviter de prescrire un médicament qui, autrement, se révélerait utile pour un patient.

**Les possibilités à exclure.** D'autres problèmes ressemblent à une toxicité sérotoninergique.

**Cessation d'antidépresseurs:** Les symptômes apparaissent dans les journées qui suivent l'arrêt du médicament ou la réduction de sa dose, et ils se résorbent d'eux-mêmes, habituellement après 1 semaine<sup>21</sup>. Il s'agit de symptômes de type grippal, de nausée, de déséquilibre, de perturbations sensorielles, d'hyperexcitation et de changements dans l'humeur, le sommeil et l'appétit<sup>21</sup>.

**Toxicité anticholinergique:** La toxicité anticholinergique résulte d'une surdose de médicaments anticholinergiques. Ses symptômes se présentent sous forme de bouche sèche, de sécheresse et de rougeur de la peau, de rétention urinaire, d'une réduction des bruits intestinaux, de dilatation des pupilles, d'une vision embrouillée, de fièvre, d'agitation, de delirium et d'hallucinations<sup>22</sup>. La normalité du tonus musculaire et des réflexes est une caractéristique distinctive de la toxicité anticholinergique<sup>22</sup>.

**Hyperthermie maligne:** L'hyperthermie maligne est déclenchée par des agents anesthésiques volatiles

spécifiques durant ou peu après une intervention chirurgicale. Les signes révélateurs sont l'hyperthermie (> 39 °C), la tachycardie, la tachypnée, l'acidose, la rigidité musculaire et la rhabdomyolyse<sup>23</sup>. Les antécédents familiaux représentent un facteur à prendre en compte.

**Syndrome malin des neuroleptiques:** À l'encontre de la toxicité sérotoninergique, le syndrome malin des neuroleptiques n'est pas associé à la dose, mais plutôt à une réaction idiosyncrasique aux neuroleptiques. L'apparition est plus lente et se produit sur plusieurs jours. Il se distingue de la toxicité sérotoninergique par la présence d'une bradykinésie et d'une rigidité « tuyau de plomb » ou saccadée<sup>23</sup>.

**Autres problèmes:** Parmi les autres problèmes semblables, on peut mentionner la méningite ou l'encéphalite, une surdose de drogues, de même que le sevrage de l'alcool et des benzodiazépines<sup>12,13</sup>. Fait à remarquer, il est normal que les hausses non toxiques de sérotonine causent de l'anxiété, une fièvre et de l'irritabilité pendant 1 à 2 semaines après avoir commencé un médicament ou avoir augmenté la dose<sup>24</sup>.

**Si vous soupçonnez une toxicité sérotoninergique.** Si vous soupçonnez une toxicité sérotoninergique, arrêtez les médicaments qui agissent sur la sérotonine. Si le patient présente des symptômes sévères ou s'il a pris un iMAO et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, il faut l'hospitaliser, car son état peut rapidement s'aggraver<sup>13</sup>. Enseignez aux patients à reconnaître la toxicité sérotoninergique et dites-leur d'appeler leur médecin de soins primaires s'ils pensent en souffrir. Une fois les signes et les symptômes disparus, essayez d'autres médicaments ou recommencez lentement à faible dose. Il faut aussi exclure d'autres médicaments susceptibles de contribuer à la toxicité, comme les médicaments en vente libre ou les drogues illicites. Pour la plupart des patients qui ont des effets secondaires déclenchés par la sérotonine, ces changements à leur médication permettront de régler les symptômes et de prévenir la toxicité, et l'hospitalisation ne sera pas nécessaire.

**Prévenir la toxicité sérotoninergique.** La toxicité sérotoninergique demeure un sujet déroutant pour les professionnels de la santé, et peut être une expérience angoissante et potentiellement fatale pour les patients. Étant donné que la plupart des cas sont évitables, il est essentiel d'apprendre à la reconnaître et à la prévenir.

**Avant de prescrire un médicament agissant sur la sérotonine et lors des bilans de santé:** Demandez aux patients s'ils prennent des médicaments en vente libre, des produits de santé naturels et des drogues illicites. Rappelez aux patients de vérifier avec leurs prescripteurs ou leurs pharmaciens avant de commencer un nouveau médicament.

**Au moment de prescrire:** Assurez-vous d'utiliser la dose efficace la plus faible et évitez de prescrire simultanément 2 médicaments sérotoninergiques à forte dose.

**À la cessation ou au changement des médicaments:** Consultez les monographies des médicaments pour vérifier la chronologie du sevrage et de l'élimination. Insistez sur l'importance de respecter minutieusement la posologie lors des chevauchements.

**Après la prescription:** Faites un suivi auprès des patients quelques jours après l'augmentation d'une dose ou le commencement d'un nouveau médicament. Vérifiez chaque année s'il est toujours nécessaire que le patient prenne le médicament.

## Conclusion

La toxicité sérotoninergique est un sujet important en soins primaires, et l'éducation des professionnels de la santé et des patients est la seule façon de la prévenir. 🌿

**M<sup>me</sup> Foong** a obtenu son doctorat en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Waterloo (Ontario). **M<sup>me</sup> Grindrod** est professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université de Waterloo et pharmacienne clinicienne au Centre de santé communautaire du centre-ville de Kitchener. **M<sup>me</sup> Patel** est professeure clinicienne adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université de Waterloo, professeure clinicienne à temps partiel à la Faculté de médecine Michael G. DeGroote de l'Université McMaster, pharmacienne clinicienne à la Clinique de la mémoire du Centre de l'équipe de santé familiale de Kitchener, chercheuse scientifique à l'Institut de recherche Schlegel sur le vieillissement de l'Université de Waterloo, chercheuse associée au Waterloo Institute for Complexity and Innovation. **M<sup>me</sup> Kellar** est professeure adjointe et directrice par intérim du programme de doctorat en pharmacie de la Faculté de pharmacie Leslie Dan de l'Université de Toronto (Ontario), pharmacienne en pratique avancée en milieu hospitalier au Centre for Addiction and Mental Health à Toronto, candidate au doctorat à la Faculté de l'éducation en professions de la santé de l'Université Maastricht aux Pays-Bas et boursière de recherche au Wilson Centre à Toronto.

### Remerciements

Nous remercions **Adrian Poon**, qui a conçu l'infographie et la figure sur la physiologie de la sérotonine; **M. David Gardner**, qui a fourni ses commentaires sur l'infographie; et le **D<sup>r</sup> Ken Gillman**, qui a offert ses commentaires sur notre manuscrit. Le site web de M. Gardner, Medication InfoShare ([medicationinfoshare.com](http://medicationinfoshare.com)), présente des ressources et des articles de recherche sur la santé mentale et les médicaments. Les vastes recherches du D<sup>r</sup> Gillman sur la toxicité sérotoninergique sont présentées dans son site web PsychoTropical Research ([www.psychotropical.info](http://www.psychotropical.info)).

### Collaboratrices

**M<sup>me</sup> Grindrod** a conçu le projet. Toutes les auteures ont participé à l'ébauche de l'infographie, à la rédaction du manuscrit et à l'approbation de la version finale.

### Intérêts concurrents

Aucun déclaré

### Correspondance

**M<sup>me</sup> Kelly A. Grindrod**; courriel [kgrindrod@uwaterloo.ca](mailto:kgrindrod@uwaterloo.ca)

### Références

- Dunkley EJC, 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):635-42.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(11):1112-20. Erratum dans: *N Engl J Med* 2007;356(23):2437, *N Engl J Med* 2009;361(17):1714.
- Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implication for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006;59(11):1046-51. Publ. en ligne du 7 févr. 2006.
- Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2010;50(2):264-72. Publ. en ligne du 17 nov. 2009.
- Morkem R, Barber D, Williamson T, Patten SB. A Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network study evaluating antidepressant prescribing in Canada from 2006 to 2012. *Can J Psychiatry* 2015;60(12):564-70.
- Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(1):26-36.
- Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95(4):434-41. Publ. en ligne du 28 juill. 2005.
- U.S. Department of Health and Human Services. *FDA drug safety communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes*. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2016. Accessible à: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm). Réf. du 27 juill. 2017.
- Santé Canada. *Summary safety review—serotonin blocking drugs (serotonin antagonists) ALOXI (palonosetron), ANZEMET (dolasetron), KYTRIL (granisetron) and generics, and ZO-FRAN (ondansetron) and generics—serotonin syndrome*. Ottawa, ON: Santé Canada; 2014.
- Gillman PK. *Regulatory agencies (WHO, FDA) offer ill-conceived advice about serotonin toxicity (serotonin syndrome) with 5-HT3 antagonists: a worldwide problem*. PsychoTropical Research; 2015. Accessible à: <http://psychotropical.info/serotonin-toxicity-and-5-h3-antagonists>. Réf. du 27 juill. 2017.



11. Gillman PK. Is there sufficient evidence to suggest cyclobenzapriline might be implicated in causing serotonin toxicity? *Am J Emerg Med* 2009;27(4):509-10.
12. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, diagnosis and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010;81(9):1139-42.
13. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007;187(6):361-5.
14. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(3):277-85.
15. Sanders-Bush E, Hazelwood L. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine. Dans: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, rédacteurs. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 12<sup>e</sup> éd. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. p. 335-62.
16. Gillman PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(1):66-74.
17. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. *WHO pharmaceuticals newsletter*. No. 3, 2012. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 2012. Accessible à : [www.who.int/medicines/publications/Newsletter\\_3\\_2012.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_3_2012.pdf). Réf. du 27 juill. 2017.
18. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. *WHO pharmaceuticals newsletter*. No. 4, 2012. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 2012. Accessible à : [www.who.int/medicines/publications/PharmNewsNo4\\_2014.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsNo4_2014.pdf). Réf. du 27 juill. 2017.
19. *Vigilance Santé* [base de données et logiciel]. Repentigny, QC: Vigilance Santé; 2017. Accessible à : [www.vigilance.ca](http://www.vigilance.ca). Réf. du 14 août 2017.
20. *First Databank* [base de données]. South San Francisco, CA: First Databank; 2018. Accessible à : [www.fdbhealth.com](http://www.fdbhealth.com). Réf. du 14 août 2017.
21. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: a review. *JAMA* 2017;317(20):2114-22.
22. Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium— theory, evidence, and practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015;81(3):516-24. Publ. en ligne du 29 déc. 2015.
23. Gillman PK. Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. *Mov Disord* 2010;25(12):1780-90.
24. Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, Potokar JP, Robertson A, Isaac A et coll. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry* 2009;194(6):483-90.

---

Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) et cliquez sur le lien Mainpro+.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs. *Can Fam Physician* 2018;64:e422-30

The English version of this article is available at [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) on the table of contents for the **October 2018** issue on **page 720**.