

DANS CE NUMÉRO

TOXICOLOGIE CLINIQUE

LE SYNDROME SÉROTONINER-
GIQUE LORS D'INTOXICATIONS
AIGUËS 1

TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

ÉTUDE SUR LA MIGRATION DU
BISPHÉNOL A DANS LES BIBE-
RONS DE POLYCARBONATE..9

PUBLICATION DU CENTRE DE TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE CLINIQUE

LE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE LORS D'INTOXICATIONS AIGUËS

LEFEBVRE L¹, TREMBLAY PY²

INTRODUCTION

Le traitement de la dépression a beaucoup évolué au cours de la dernière décennie. L'utilisation des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et des antidépresseurs atypiques a fortement diminué, laissant principalement la place aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Bien que les nouveaux ISRS, les IMAO et les autres antidépresseurs atypiques soient généralement considérés moins toxiques que les antidépresseurs tricycliques, les effets toxiques bénins sont fréquents, et des intoxications graves, comme le syndrome sérotoninergique (SS), peuvent survenir. Un SS apparaîtrait dans 15 % des cas de surdosage à la sérotonine.⁽¹⁾

Avec l'accroissement de l'usage des médicaments aux propriétés sérotoninergiques, les cas de SS sont devenus de plus en plus fréquents. Encore très peu connu et rarement diagnostiqué⁽²⁾, ce syndrome peut survenir

principalement à la suite d'un surdosage, d'une interaction médicamenteuse ou d'un effet indésirable d'un ou de plusieurs agents sérotoninergiques. Il peut être caractérisé comme mineur, modéré ou sévère, et il peut aller jusqu'à menacer la vie d'un patient.⁽¹⁾

Résultant d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-T_{1A} et 5-HT₂ au niveau du système nerveux central, le SS se manifeste rapidement par une combinaison de symptômes appartenant à l'une de ces trois catégories : altération de l'état mental, anomalies neurovégétatives et anomalies neuromusculaires.⁽³⁾

HISTOIRE

Le SS a d'abord été décrit dans des modèles animaux au cours des années 1950; il était alors connu sous les termes « comportement sérotoninergique » et « syndrome d'hyperactivité ».^(4, 5, 6)

En 1955, Mitchell et coll. rapportent l'apparition de plusieurs signes cliniques tels un signe de Babinski positif, un clonus de la cheville et des myoclonies après l'introduction de mépéridine chez un patient traité avec de l'iproniazide

1 Pharmacienne, Centre de toxicologie,
Institut national de santé publique du Québec

2 Pharmacologue, Centre de toxicologie,
Institut national de santé publique du Québec

pour une tuberculose. Il s'agit de la première description clinique d'un SS.⁽⁷⁾ Au cours des années 1960, plusieurs cas de SS sont rapportés dans la littérature, mais ce n'est qu'au cours des années 1990 que les cas rapportés deviennent communs, à mesure que les signes, symptômes et facteurs précipitants sont de plus en plus connus.^(4, 8)

De janvier 1998 à décembre 2002, Santé Canada a reçu 53 notifications de SS soupçonné, le plus souvent en lien avec l'utilisation d'ISRS (33 cas), d'IMAO (10 cas) et de venlafaxine (9 cas).⁽⁹⁾

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La plupart du temps, le SS résulte d'une interaction médicamenteuse entre deux ou plusieurs substances responsables d'une augmentation cérébrale de la sérotonine (inhibiteurs sélectifs ou non de la recapture de la sérotonine, agonistes sérotoninergiques, précurseurs de la sérotonine, inhibiteurs du métabolisme de la sérotonine et agents libérateurs de la sérotonine). Une augmentation de la posologie, un surdosage, l'ajout d'une autre substance médicamenteuse ou non médicamenteuse ou un changement de traitement sans respect de l'intervalle libre sont les principaux facteurs de déclenchement observés pour ce syndrome. Caractérisé par des perturbations mentales, autonomes et neuromusculaires, il est défini comme étant l'expression symptomatique de l'augmentation iatrogène de la neurotransmission sérotoninergique. Il se manifeste par des symptômes tels que la confusion, la myoclonie, l'hyperréflexie, la diarrhée, des sueurs, des tremblements, etc.⁽⁸⁾

Contrairement au syndrome neuroleptique malin, son principal diagnostic différentiel, le SS n'est pas un effet indésirable idiosyncrasique, mais plutôt un ensemble de symptômes toxiques attribuables à

l'augmentation des concentrations de sérotonine dans le système nerveux central.⁽⁸⁾

L'incidence ascendante du SS reflète très bien le nombre croissant d'agents sérotoninergiques utilisés en pratique clinique. Cependant, il n'existe en ce moment que peu de données épidémiologiques sur la survenue de ce syndrome ainsi que sur les prédispositions possibles à la maladie, comme l'âge, le sexe ou l'origine ethnique, notamment. Selon Mackay et coll. et Boyer et coll., en 1999, plus de 85 % des omnipraticiens ne connaissaient pas le SS, ce qui explique en partie le manque de données épidémiologiques.^(10, 11)

Dans une étude réalisée au Hunter Area Toxicology Service (HATS) à Newcastle en 2003, et qui portait uniquement sur des patients ayant ingéré plus que la dose quotidienne recommandée d'ISRS et faisait abstraction des ingestions concomitantes d'IMAO, de venlafaxine, de néfazodone, de miansérine et de lithium, le SS aurait été observé chez 67 patients sur 469, soit dans 14,3 % des cas. On a observé une diminution statistiquement non significative de l'incidence du SS (10,4 %) chez les patients ayant ingéré aussi des anti-sérotoninergiques.⁽¹²⁾

PHYSIOPATHOLOGIE

Dans la majorité des cas, le SS est une complication précoce de l'interaction médicamenteuse entre deux agents. Cette interaction est responsable d'une augmentation de la biodisponibilité sérotoninergique au niveau de la fente synaptique; elle entraîne une surstimulation des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT_{1A}) dans les noyaux gris centraux et la médulla ainsi que, selon toute apparence, une surstimulation des récepteurs 5-HT₂.^(13, 14)

Les effets de la stimulation de certains récepteurs sérotoninergiques du SNC chez

l'homme permettent d'expliquer certains signes cliniques du SS. Ainsi, la stimulation des récepteurs 5-HT_{1D} et 5-HT₂ entraîne de l'anxiété, alors que l'activation seule du récepteur 5-HT_{1D} conduit à un état de confusion. L'hyperactivation de ces deux types de récepteurs pourrait entraîner certaines perturbations motrices comme des myoclonies, des tremblements et une hyperréflexie. Pour leur part, une fois activés, les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT_{1A} ont des actions opposées. Le premier cause une hyperthermie, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, alors que le second provoque des résultats opposés, soit de l'hypothermie, une diminution de la fréquence cardiaque et de l'hypotension. De très récentes études concluent que les récepteurs 5-HT_{2A} seraient à l'origine de la rigidité rencontrée dans les cas graves de SS.⁽¹⁾

Selon une autre hypothèse, un effet inhibiteur des neurones sérotoninergiques sur les neurones dopaminergiques permettrait peut-être d'expliquer en partie la similitude clinique qui existe entre le SS et le syndrome neuroleptique malin (SNM)^(15, 16). Ainsi, pour Ames et coll., le SS et le syndrome neuroleptique malin pourraient être des variantes cliniques d'un éventail d'effets indésirables communs à l'ensemble des substances qui perturbent la balance sérotonine/dopamine.^(17, 18)

MÉDICAMENTS RESPONSABLES DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs mécanismes sont responsables de l'augmentation de la sérotonine. Il peut s'agir d'une augmentation de la synthèse ou de la libération de la sérotonine, d'une inhibition de la recapture ou du métabolisme de la sérotonine ou encore d'une stimulation directe des récepteurs sérotoninergiques.⁽¹⁹⁾

Le SS peut apparaître lors de l'administration de doses thérapeutiques d'agents sérotoninergiques. Quelques cas survenus au cours d'une monothérapie ont été rapportés dans la littérature médicale,⁽²⁰⁻²²⁾ mais le SS est le plus souvent relié à la coadministration de deux médicaments ou plus.

Il survient rapidement après l'ajout d'une nouvelle molécule au traitement du patient, lors de l'augmentation rapide de la posologie ou à l'occasion d'une modification thérapeutique effectuée en l'absence d'un intervalle libre suffisant. Il peut aussi survenir en cas de surdosage médicamenteux.⁽¹⁴⁾

Les substances susceptibles de causer un SS et leurs mécanismes d'action figurent au tableau 1.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le SS, de plus en plus souvent désigné sous le vocable « toxicité sérotoninergique », est fréquemment décrit comme une triade clinique de changements de l'état mental, d'hyperactivité autonome et d'anomalies neuromusculaires. Cependant, ces symptômes ne sont pas présents chez tous les patients souffrant de cette condition.

Les symptômes de l'excès de sérotonine vont des tremblements à la diarrhée dans les cas légers et au délire, à la rigidité musculaire et à l'hyperthermie dans les cas potentiellement fatals. Cependant, l'étude de séries de cas de SS montre que les anomalies neuromusculaires constituent le critère diagnostique le plus fiable. En effet, d'après ces études, il semble que les myoclonies, l'hyperré-

flexie et la rigidité musculaire sont presque toujours évidents, tandis que les tremblements sont souvent présents.^(11,23)

Depuis la première description du SS, plusieurs auteurs ont proposé des critères afin d'en faciliter le diagnostic. En 1991, Harvey Sternbach a été le premier à réaliser une revue de littérature sur le SS et à suggérer des critères diagnostiques qui permettraient de le reconnaître correctement. Ces critères figurent au tableau 2.⁽²⁴⁾

L'analyse du tableau clinique de 38 patients effectuée par Sternbach a permis d'établir que les changements comportementaux (confusion [42 %], agitation [21 %]) sont les manifestations les plus souvent observées. Les signes moteurs sont fréquents : impatience motrice (45 %), myoclonie (34 %), hyperréflexie (29 %),

Tableau 1 : Mécanismes d'actions et médicaments associés au SS (adapté de Jaunay et coll., 2001)⁽²⁾

Mécanisme d'action	Substances
Inhibition de la recapture de la sérotonine	ISRS : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine Autres antidépresseurs : venlafaxine, trazodone Opiacés : dextrométhorphan, fentanyl, méthadone, tramadol, mépéridine Amphétamines et dérivés : dextroamphétamine, méthamphétamine, MDMA Autres : bupropion, sibutramine, cocaïne, tramadol, millepertuis
Inhibition du métabolisme de la sérotonine	IMAO : linézolide, phénelzine, moclobémide Autre : millepertuis
Libération de la sérotonine	Amphétamines et dérivés : dextroamphétamine, méthamphétamine, MDMA Anorexigènes : fenfluramine, phentermine IMAO : linézolide, sélégiiline, moclobémide, tranlycypromine Autres : cocaïne, réserpine, lévopoda, mirtazapine
Agoniste des récepteurs sérotoninergiques	Agonistes 5-HT ₁ : élétriptan, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan Autres : buspirone, lithium, carbamazépine, LSD, mépéridine
Synthèse de la sérotonine	L-tryptophane

Tableau 2 : Critères du syndrome sérotoninergique selon Sternbach

Au moins 3 des 11 symptômes suivants doivent être présents : confusion, hypomanie, agitation, myoclonie, hyperréflexie, sueurs abondantes, frissons, fièvre, tremblements, diarrhée, incoordination
Absence de toute autre étiologie possible (ex : infection, trouble métabolique, intoxication ou sevrage abrupt)
Un traitement par neuroleptique n'a pas été institué ou les doses n'ont pas été augmentées avant l'apparition des symptômes, afin d'exclure le syndrome malin dû aux neuroleptiques.

trémor (26 %) et incoordination (13 %). Des perturbations du SNA sont aussi présentes : diaphorèse (26 %), frissons (26 %) et diarrhée (16 %).⁽²⁴⁾

Avec le temps, on a cependant remarqué que ces critères étaient pour la plupart non spécifiques, et qu'ils pouvaient être observés dans plusieurs autres états pathologiques (délire anticholinergique, sevrage alcoolique ou sevrage d'une drogue). Par exemple, 5 des 11 critères diagnostiques de Sternbach sont également des symptômes du syndrome de retrait aux ISRS.⁽¹⁾

Par la suite, Hegerl et coll. se sont basés sur les critères de Sternbach afin de mettre au point leur propre échelle diagnostique du SS (Serotonin Syndrome Scale). Grâce à cette dernière, il est également possible de diagnostiquer le SS chez les patients atteints d'une forme mineure du syndrome, ce que les critères de Sternbach permettaient difficilement.⁽²⁵⁾ Le principe de cette grille est simple : l'échelle comporte 9 éléments, évalués selon une échelle variant de 0 (absent) à 3 (sévère). Le SSS (Serotonin Syndrome Score) est la somme des scores obtenus pour chacun des éléments. Un résultat égal ou supérieur à 6 correspond à un diagnostic de SS (tableau 3).

En 2000, Radomski et coll. révisent eux aussi les critères de Sternbach afin de les rendre plus spécifiques et, ainsi, faciliter le diagnostic du SS. Ils classifient les symptômes observés du SS selon deux catégories : symptômes majeurs et symptômes mineurs. À la différence de Sternbach, qui établit l'observation de 3 symptômes (mineurs ou majeurs) comme critère de base du SS, Radomski relie le diagnostic du SS à l'apparition d'au moins 4 symptômes majeurs ou à celle de 3 symptômes majeurs et de 2 symptômes mineurs (tableau 4).⁽²⁶⁾

Tableau 3 : Échelle du syndrome sérotoninergique (Serotonin Syndrome Scale)

Agitation
0 = Aucune 1 = Légère et intermittente 2 = Modérée (difficulté à demeurer en position assise) 3 = Grave et permanente/position assise longue durée pratiquement impossible; le patient se sent agité
Désordre de l'orientation
Orientation : selon le temps, le lieu, la personne et le contexte. L'élément le plus touché est pris en considération (maximum = 3). S'il y a plus d'un élément altéré, on additionne 3 au calcul.
Myoclonie
0 = Aucune 1 = Quelques courts épisodes 2 = Épisodes répétés ; myoclonies isolées visibles 3 = Myoclonies visibles et permanentes
Hyperréflexie
0 = Aucune 1 = Hyperréflexie avec zone réflexogène normale 2 = Hyperréflexie avec zone réflexogène élargie, clonies limitées 3 = Hyperréflexie avec zone réflexogène élargie, clonies illimitées
Tremblements
0 = Aucun 1 = Tremblements de petite amplitude, activités non altérées 2 = Tremblements d'une amplitude notable, activités modérément altérées (tenir une tasse, écrire...) 3 = Tremblements de forte amplitude, activités fortement altérées
Vertiges
0 = Aucun 1 = Vertiges légers et intermittents 2 = Présence presque continue de vertiges, activités non altérées (bouger, se tenir debout) 3 = Présence continue de vertiges, activités altérées (bouger, se tenir debout)
Hyperthermie
0 = < 37°C 1 = 37 – 37,9°C 2 = 38 – 38,9°C 3 = ≥ 39°C
Sudation (au repos dans un environnement à température normale)
0 = Aucune 1 = Sensation subjective de l'augmentation de la transpiration 2 = Peau moite, quelques traces de transpiration visibles 3 = Traces visibles de transpiration avec vêtements et draps humides
Diarrhée
0 = Aucune 1 = Fèces de consistance réduite mais de fréquence normale 2 = Fèces liquides et/ou fréquence de 1-3 fois/jr 3 = Fèces liquides avec fréquence > 3 fois/jr

Adapté de Hegerl et coll., 1998⁽²⁵⁾

Tableau 4 : Critères diagnostiques de Sternbach révisés par Radomski et collaborateurs

1. Addition (ou augmentation) d'un agent sérotoninergique à un traitement déjà établi et apparition d'au moins 4 symptômes majeurs ou de 3 symptômes majeurs accompagnés d'au moins 2 symptômes mineurs.		
Types de symptômes	Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
Symptômes neuropsychiatriques (cognitivo-comportementaux)	Confusion Humeur élevée Coma ou semi-coma	Agitation et nervosité Insomnie
Symptômes neurovégétatifs	Fièvre Hypersudation	Tachycardie Tachypnée et dyspnée Diarrhée Hypo ou hypertension artérielle
Symptômes neuromusculaires	Myoclonie Tremblements Frissons Rigidité Hyperréflexie	Incoordination Mydriase Akathisie
2. Ces symptômes ne doivent pas correspondre à un trouble psychiatrique antérieur à la prise d'un agent sérotoninergique ou à l'aggravation de ce trouble.		
3. Les étiologies infectieuses, métaboliques, endocrines ou toxiques doivent être écartées.		
4. Un traitement neuroleptique ne doit pas avoir été initié, ni sa posologie augmentée, avant l'apparition des symptômes.		

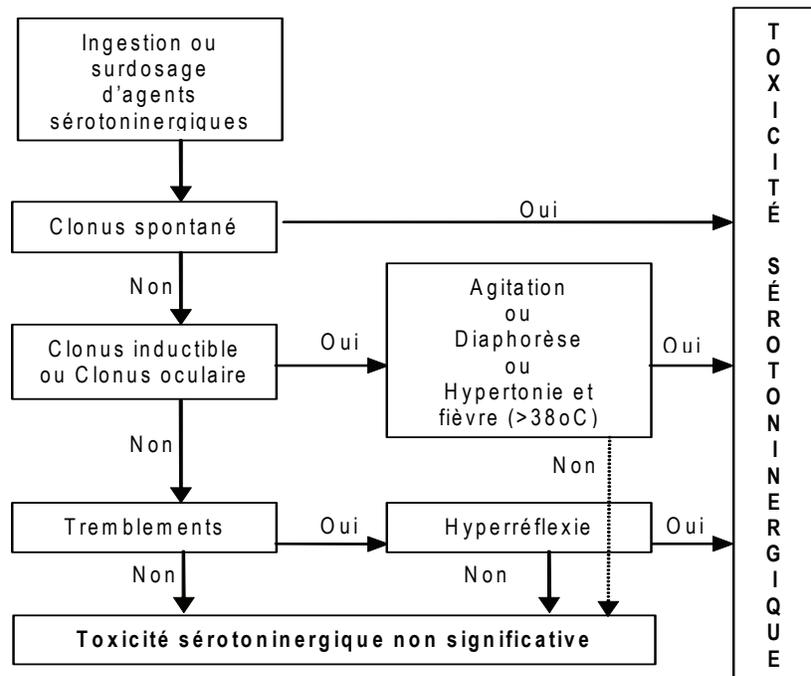
Adapté de Radomski et coll.⁽²⁶⁾

Figure 1 : Critères diagnostiques de Hunter sur la toxicité sérotoninergique

En 2003, Dunkley et coll., du Hunter Area Toxicology Service, estimant que les critères de Sternbach ne caractérisent pas suffisamment les cas critiques, mettent sur pied un logigramme visant à faciliter le diagnostic différentiel du syndrome sérotoninergique. Les critères utilisés dans l'étude de Hunter sont plus spécifiques au SS que ceux de Sternbach (figure 1).⁽²³⁾

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Le diagnostic différentiel du SS implique généralement des troubles susceptibles d'entraîner de la rigidité et un dysfonctionnement du système nerveux autonome. Il est essentiel d'exclure les autres diagnostics, notamment : le syndrome neuroleptique malin, le syndrome carcinoïde, les réactions dystoniques, l'encéphalite, le



Adapté de Isbister et coll. (2007)⁽¹⁾

tétanos, la thyrotoxicose et la sepsie, ainsi que l'intoxication par les anticholinergiques, la cocaïne, l'ecstasy, le lithium, les IMAO, les salicylés et la strychnine.^(8, 13, 27)

Le principal diagnostic différentiel du SS est le syndrome malin des neuroleptiques. Certains auteurs considèrent même que ces deux pathologies forment une seule et même entité.⁽²⁸⁾ La différence entre les deux syndromes peut être difficile à percevoir, surtout lorsque des agents sérotoninergiques et des neuroleptiques sont prescrits chez un même individu. Il est important de mentionner que certains médicaments utilisés pour traiter le SS peuvent également engendrer un SMN, de sorte que le fait de se tromper dans le diagnostic de ces deux syndromes peut entraîner

une issue fatale. Ainsi, dans un cas de SMN où le SS est diagnostiqué par erreur, l'utilisation d'un antisérotoninergique peut s'avérer catastrophique.⁽²⁾

TRAITEMENT

La majorité des auteurs s'entendent pour dire que la meilleure façon de contrer le SS consiste à le prévenir en minimisant l'administration concomitante plusieurs médicaments à activité sérotoninergique. Il est également important de respecter l'intervalle libre des médicaments concernés en cas de modification du traitement sérotoninergique d'un patient.

En présence d'un diagnostic de SS, l'arrêt du ou des médicaments sérotoninergiques est de mise. Dans les cas de SS modéré, l'arrêt du traitement séro-

ninergique est généralement suivi d'une rémission dans les 24 heures, sans autre intervention thérapeutique.^(29, 30)

Lorsque le SS survient à la suite d'un surdosage médicamenteux, l'administration de charbon activé peut s'avérer indiquée, particulièrement lorsque le délai depuis l'intoxication est inférieur à une heure ou en cas d'ingestion de médicaments à action prolongée.

Le traitement de support est le fondement du traitement du SS. L'hyperthermie devra être traitée de façon agressive par des moyens de refroidissement externes (glace, ventilateur, couverture rafraîchissante). Les benzodiazépines sont indiquées pour traiter la rigidité et les convulsions et pour contrôler l'agitation.⁽³⁰⁾

Tableau 5 : Comparaison entre le syndrome sérotoninergique et ses principaux diagnostics différentiels

Condition	Syndrome sérotoninergique	Toxidrome anticholinergique	Syndrome neuroleptique malin	Hyperthermie maligne
Histoire médicamenteuse	Agent sérotoninergique	Agent anticholinergique	Antagoniste de la dopamine	Anesthésique par inhalation
Délai d'apparition	< 12 heures	< 12 heures	1-3 jours	30 min – 24 heures après administration
Signes vitaux	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie : > 41,1°C	Hypertension légère, tachycardie, tachypnée, hyperthermie : ≤ 38,8°C	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie : > 41,1°C	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie : peut être aussi élevée que 46°C
Pupilles	Mydriase	Mydriase	Normales	Normales
Muqueuses	Sialorrhée	Sèches	Sialorrhée	Normales
Peau	Diaphorèse	Érythème, peau chaude et sèche	Pâleur, diaphorèse	Diaphorèse, apparence marbrée
Péristaltisme	Augmenté	Diminué ou absent	Normal ou diminué	Diminué
Tonus neuromusculaire	Augmenté, surtout extrémités inférieures	Normal	Rigidité présente dans tous les groupes musculaires	Type rigidité cadavérique
Réflexes	Hyperréflexie, clonus (à moins qu'il ne soit masqué par l'augmentation du tonus musculaire)	Normaux	Bradyréflexie	Hyporéflexie
État mental	Agitation, coma	Délire agité	Stupeur, mutisme alerte, coma	Agitation

Adapté de Boyer et coll.⁽¹¹⁾

Tableau 6 : Traitements spécifiques possibles contre le syndrome sérotoninergique

Dans les cas plus graves, des médicaments anti-sérotoninergiques peuvent être utilisés. Cependant, leur emploi est anecdotique, et l'efficacité de la plupart de ces médicaments dans le traitement du SS est encore à l'étude.⁽¹⁴⁾

La cyproheptadine, un antagoniste 5-HT₂, peut être administrée à raison de 4-8 mg PO aux 1-4 heures (max. 32 mg/jr) chez l'adulte ou 0,25 mg/kg/jr fractionnée aux 1-4 heures chez l'enfant.⁽³⁰⁾ Même si la cyproheptadine s'avère le premier choix, plusieurs autres médicaments ont été utilisés avec succès dans le traitement du SS (tableau 6).⁽²⁵⁾

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Dans la plupart des cas, le SS est une condition autolimitée, et l'état du patient s'améliore rapidement à l'arrêt du ou des agents causals.

Selon Gillman et coll., la rapidité de l'apparition du SS ainsi que la sévérité des symptômes observés seraient proportionnelles à la puissance des médicaments en cause, aux doses administrées et à la voie d'administration (IV > IM > PO). La durée de la réaction serait reliée à la demi-vie d'élimination de l'agent causal.⁽³¹⁾

Les cas légers à modérés récupèrent habituellement en 24 à 72 heures. Par contre, dans les cas graves, le patient peut avoir besoin de soins intensifs, parce que le SS peut être compliqué par de l'hyperthermie sévère, la rhabdomyolyse, la coagulation intravasculaire disséminée ou le syndrome de détresse respiratoire adulte (ARDS).⁽⁸⁾

CONCLUSION

Le SS est un effet indésirable peu fréquent, mais non négligeable, de la prise d'a-

Médicaments	Propriétés	Doses usuelles (mg/jr)
Chlorpromazine	Neuroleptique avec des propriétés antagonistes 5-HT _{1a} et 5-HT ₂	75 - 1000
Méthysergide	Antagoniste non-spécifique des récepteurs de la sérotonine	2 - 6
Propranolol	Bêtabloquants avec des propriétés antagonistes 5-HT _{1a}	30 - 400

gents thérapeutiques sérotoninergiques. Il peut régresser très rapidement (24-48 h) si le diagnostic est précoce; sinon, il peut s'avérer mortel. Les ISRS sont les principaux agents responsables de la prévalence de ce syndrome. En effet, ces molécules sont de plus en plus prescrites en raison de leur grande maniabilité et de leur faible génération d'effets secondaires.

Il est de plus primordial d'être vigilant en présence d'association d'antidépresseurs, de traitements séquentiels ou d'association entre des molécules augmentant les taux sériques d'agents sérotoninergiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust.* 2007 Sept 17;187(6):361-5. Review.
2. Jaunay E, Gaillac V, Guelfi JD. Le syndrome sérotoninergique. Quel traitement et quand? *Presse Med.* 2001 Nov 17;30(34):1695-700.
3. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ.* 2003 May 27;168 (11): 1439-42.
4. Nolan S, Scoggin JA. Serotonin Syndrome: Recognition and management. *US Pharmacist.* 1998 Feb 23.2.
5. Hess SM, Doepfner W. Behavioral effects and brain amine content in rats.

Arch Int Pharmacodyn Ther. 1961 Nov 1;134:89-99.

6. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology.* 1960 Dec;10:1076-8.
7. Mitchell RS. Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1955 Feb;42(2):417-24.
8. Hall M, Buckley N. Serotonin syndrome. *Aust Prescr.* 2003;26:62-3.
9. Springuel P, McMorran M. Syndrome sérotoninergique. *Bulletin canadien des effets indésirables* 2003;13(3): 3-4.
10. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract.* 1999 Nov;49 (448):871-4.
11. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1112-20. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23): 2437.
12. 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.
13. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Syndrome sérotoninergique: une brève analyse. *CMAJ.* 2003 May 27;168(11). Sur Internet : <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/168/11/1439>. Consulté le 14 juillet 2008.

14. Liberek C, Desmeules J, Vogt N, Rollason V, Dayer P. Le syndrome sérotoninergique médicamenteux: un risque à ne pas négliger! *Med Hyg.* 2000; 58(2296):834-42.
15. Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother.* 1996 May;30(5):527-33.
16. Robert P, Senard JM, Fabre M, Cabot C, Cathala B. Syndrome sérotoninergique lors d'une intoxication aiguë aux antidépresseurs. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(5):663-5.
17. Ames D, Wirshing WC. Ecstasy, the serotonin syndrome, and neuroleptic malignant syndrome—a possible link? *JAMA.* 1993 Feb 17;269(7):869-70.
18. INSERM. Effets neurotoxiques chez l'homme *dans Ecstasy* : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. Éditions INSERM; Paris; 1998; 265 pp. Sur Internet : http://ist.inserm.fr/basisrapports/ecstasy/ecstasy_ch5.pdf. Consulté le 16 juillet 2008.
19. Lheureux P, Penalzoza A, De Cottelier V, Ullmann U, Gris M. Le syndrome sérotoninergique. *Rev Med Brux.* 2002 Oct;23(5):422-8.
20. Lejoyeux M, Fineyre F, Adès J. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1992 Oct;149(10):1410-1.
21. Lejoyeux M, Rouillon F, Léon E, Adès J. Le syndrome sérotoninergique : revue de la littérature et description d'une étude originale. *Encephale.* 1995 Sep-Oct;21(5):537-43.
22. Paruchuri P, Godkar D, Anandacoomarswamy D, Sheth K, Niranjana S. Rare case of serotonin syndrome with therapeutic doses of paroxetine. *Am J Ther.* 2006 Nov-Dec;13(6):550-2.
23. 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 Sep; 96(9):635-42.
24. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991;148(6):705-13.
25. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss HJ, Ackenheil M, Möller HJ. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;248(2):96-103.
26. 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.
27. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med.* 2004 Oct;62(9):309-13.
28. Loewenguth C, Dalery J. Le syndrome sérotoninergique : Revue de la littérature. *Ann Psychiatr.* 1996;11(4):244-252.
29. Boghina IN, Clément JP. Le syndrome sérotoninergique. *Ann. Psychiatr.* 1997; 12(3):183-92.
30. Sorenson S. Serotonin Syndrome. *Utox Update.* 2002;4(3):1-4.
31. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol.* 1999;13(1):100-9.