
Syndrome serotoninergique lors d'une intoxication par la fluoxétine chez une patiente prenant du moclobémide

M. Chambost MD,
L. Liron MD,
D. Peillon MD,
C. Combe MD

Objectif : Présenter un cas de syndrome sérotoninergique (SS) retardé, un effet secondaire méconnu de certains antidépresseurs, pouvant survenir lors d'intoxication volontaire, en association avec la prise d'autres médicaments.

Éléments cliniques : Une patiente âgée de 21 ans hospitalisée après une intoxication volontaire associant fluoxétine et benzodiazépines présentait un SS huit heures après son admission, les taux sanguins de fluoxétine étant alors à des valeurs thérapeutiques. La découverte d'une prise antérieure d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (moclobémide) permettait d'expliquer la survenue de ce syndrome. Chez cette patiente, la sévérité du coma hypertonique a requis la ventilation mécanique en association avec une sédation combinant thiopental et fentanyl, et une myorelaxation avec le pancuronium.

Conclusion : La prise en charge de l'intoxication à la fluoxétine requiert une grande prudence, le risque majeur étant l'apparition d'un SS. Les formes graves de ce syndrome engagent le pronostic. Le traitement est symptomatique et peut nécessiter des mesures de réanimation. Les données de la littérature ne permettent pas de formuler des recommandations anesthésiques précises dans ces cas.

Purpose: To present a case of delayed serotonin syndrome (SS), a less well-known adverse effect of fluoxetine intoxication.

Clinical presentation: A 21-yr-old woman was admitted following voluntary intoxication with fluoxetine and benzodiazepines. At the time of admission, she was slightly drowsy and hypotonic but, eight hours later, she developed severe hypertonic coma despite blood concentrations of fluoxetine within the therapeutic range. Repeated toxicological analyses revealed the presence of moclobemide at non-measurable concentrations, suggesting earlier ingestion of this monoamine oxidase inhibitor. Having excluded all other likely causes of the neurological syndrome observed, a SS was postulated. Treatment was symptomatic with mechanical ventilation, sedation with thiopental and fentanyl, and neuromuscular block with pancuronium bromide. The patient recovered spontaneously 20 hr later.

Conclusion: Physicians managing patients presenting with fluoxetine intoxication must be aware of the potential risk of SS. Treatment is symptomatic, but SS may be severe and require vital support in the intensive care environment. Review of published reports does not allow the authors to recommend a specific anesthetic management.

Service de réanimation, Centre hospitalier de Villefranche sur Saône, France.

Addresser la correspondance à: Dr. Marc Chambost, Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône, B.P. 436, 69655 Villefranche sur Saône Cedex, France. Phone: 04-74-09-29-29; Fax: 04-74-09-25-00; E-mail: mchamb@ch-villefranche.fr

Accepted for publication November 26, 1999.

L'INTOXICATION par la fluoxétine (Prozac®, Lilly France SA, France) est généralement considérée comme bénigne, même à des doses importantes. Nous rapportons ici le cas d'une intoxication polymédicamenteuse par une faible dose de fluoxétine, sans complication initiale, mais ayant évolué secondairement vers l'apparition d'un syndrome sérotoninergique (SS) grave, en relation avec une prise ancienne de moclobémide.

Observation clinique

Une patiente de 21 ans, sans antécédents médico-chirurgicaux notables, toxicomane occasionnelle au cannabis et à l'ecstasy, était adressée au service d'accueil des urgences pour intoxication poly-médicamenteuse. A l'arrivée, la patiente avait un score de Glasgow à 13. Il existait une discrète somnolence et une hypotonie. L'examen clinique ne retrouvait pas de déficit moteur localisé, la tension artérielle était à 136/82, le pouls à 82 par min. Les médicaments ingérés comprenaient la fluoxétine, le clobazam, et l'oxazépam. La patiente ne pouvait préciser ni l'heure exacte de la prise, ni la quantité absorbée des différents médicaments. Compte tenu de l'état de conscience et de la méconnaissance de l'heure de la prise, un lavage gastrique (40 litres de sérum physiologique tiède) était réalisé suivi de l'administration de charbon activé. Les premières recherches toxicologiques sanguines *qualitatives* réalisées étaient positives pour les benzodiazépines et négatives pour les antidépresseurs. L'alcoolémie était nulle, le dosage de l'acide acétyl-salicylique à 0,13 mmol/l, la paracétamolémie à 6 mg/l.

Huit heures après l'arrivée au centre hospitalier, l'état clinique de la patiente s'aggravait. Elle présentait alors un coma avec un score de Glasgow à 4, sans trouble hémodynamique, avec une hyperthermie à 39,5°C et des sueurs profuses. Les pupilles étaient symétriques, en mydriase et non réactives. Il existait une hypertonie généralisée avec myoclonies, plus marquée aux membres inférieurs avec présence d'une trépidation épileptoïde et d'un signe de Babinski bilatéral. Ce tableau évoquait un état de mal épileptique, mais les signes ne cédaient pas à l'injection de diazépam. Il n'existait pas de raideur de la nuque. L'existence de ce coma hypertonique associé à des troubles de ventilation objectivés par les gaz du sang ($PO_2=58$ mmHg / $PCO_2=59$ mmHg / $pH=7,35$ / saturation en oxygène=88,2%) rendait nécessaire la réalisation d'une ventilation mécanique après intubation de la trachée. Les examens sanguins (ionogramme, formule sanguine complète) n'étaient pas perturbés. La patiente était ensuite admise en service de réanimation où son

état clinique imposait une sédation par thiopental (3 mg·kg⁻¹·h⁻¹) associé au fentanyl (2 µg·kg⁻¹·h⁻¹). La présence des contractures musculaires et d'une augmentation des créatinine phosphokinase (CPK) à 600 UI·l⁻¹ nécessitait également le recours à une curarisation transitoire (pancuronium $0,15$ mg·kg⁻¹). Ce traitement ne permettait qu'une atténuation partielle des myoclonies.

Vingt heures après le début de la détérioration clinique, l'évolution se faisait vers une normalisation rapide de la température avec réveil progressif, une diminution de l'hypertonie et de l'hyperréflexivité, un amendement de la trépidation épileptoïde, permettant l'arrêt de la curarisation et de la sédation. L'extubation trachéale n'était réalisée qu'au troisième jour en raison de la survenue d'une atélectasie pulmonaire. Les différents examens réalisés à la recherche de l'étiologie de ce coma (tomodensitométrie cérébrale, électroencéphalogramme, analyse du liquide céphalo-rachidien) étaient normaux. Un bilan toxicologique, avec dépistage et dosages toxicologiques réalisés par HPLC/UV (chromatographie en phase liquide avec détecteur UV) était effectué lors de l'arrivée en service de réanimation, alors que la patiente était toujours comateuse (Tableau I). Cette recherche mettait en évidence la fluoxétine à des taux usuels, ainsi que la présence de moclobémide (Moclamine®, Roche, France) et de son métabolite, à des taux non dosables. Ceci permettait d'envisager la prise éloignée de moclobémide, mais éliminait sa prise associée à la fluoxétine. L'ensemble du bilan excluait une pathologie cérébrale vasculaire, tumorale ou infectieuse, ainsi qu'une comitialité. Ce coma profond retardé ne retrouvait aucun support autre que toxicologique et le diagnostic retenu était un syndrome sérotoninergique à la fluoxétine.

Discussion

Cette observation relate la survenue d'un SS au décours d'une intoxication poly-médicamenteuse comportant de la fluoxétine chez une malade ayant déjà consommé du moclobémide, un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO).

Les premières constatations de troubles liés à une stimulation sérotoninergique ont été notées chez des animaux au début des années 60, puis ont été par la suite décrites dans une méta-analyse en 1980.¹ La sérotonine possède une activité neuro-médiatrice au niveau du système nerveux central, bien que sa distribution y soit faible (2% de la teneur globale de l'organisme). Elle participe aux fonctions cognitives, au sommeil et à la thermorégulation. Le SS est défini par une association de signes cliniques non spécifiques, liés à l'augmentation de la transmission sérotoninergique dans le système

TABLEAU I Dosages toxicologiques à l'entrée dans le service de réanimation

		<i>dosage</i>	<i>taux thérapeutique</i>
Urbanyl®	clobazam	0.12 mg.l ⁻¹	0.5 mg.l ⁻¹
	métabolite desméthyl clobazam	9.90 mg.l ⁻¹	1.2 mg.l ⁻¹
Lexomil®	bromazépam	0.02 mg.l ⁻¹	0.12 mg.l ⁻¹
Prozac®	fluoxétine	0.9 mg.l ⁻¹	0.05-0,30 mg.l ⁻¹
	métabolite norfluoxétine	0.8 mg.l ⁻¹	0.05-0,25 mg.l ⁻¹
Valium®	diazépam	0.08 mg.l ⁻¹	0.09-0,37 mg.l ⁻¹

TABLEAU II Critères diagnostiques et graduation du syndrome sérotoninergique²

A - Présence d'au moins trois des signes cliniques suivants lors d'un traitement ou d'une intoxication par un médicament augmentant l'activité sérotoninergique.	
Modification de l'état mental (confusion, hypomanie)	syndrome sérotoninergique peu sévère
Tremblements - Incoordination	
Agitation - Hyperréflexie	syndrome sérotoninergique modéré
Hypersudation - Frissons	
Myoclonies - Diarrhée	syndrome sérotoninergique sévère
Hyperthermie	
B - Les autres étiologies possibles (infectieuses, métaboliques, abus de substances ou sevrage), ont été éliminées	
C - Un traitement neuroleptique n'a pas été débuté ou majoré de posologie avant l'apparition des signes cliniques	

nerveux central. Ce syndrome résulte généralement de traitements médicamenteux et ses critères diagnostiques dans des conditions thérapeutiques ont été établis par Sternbach en 1991² (Tableau II). Les signes cliniques rencontrés sont variés. Ils peuvent être neuro-psychologiques (agitation, confusion, myoclonies, tremblements, syndrome pyramidal, ataxie, hypertonie musculaire, trismus, dysarthrie, spasmes, convulsions, coma), neurovégétatifs (mydriase, sueurs, tachycardie, hyperthermie, frissons, hypotension et collapsus cardiovasculaire, arrêt respiratoire, troubles du rythme cardiaque), gastro-intestinaux (crampes abdominales, borborygmes, diarrhée). Les troubles biologiques les plus fréquemment rencontrés sont l'hyperglycémie, l'hyperleucocytose, l'hypokaliémie, l'acidose lactique, l'hypocalcémie, les troubles de la coagulation (coagulation intra-vasculaire disséminée), les signes de rhabdomyolyse. Si ces symptômes permettent de porter le

diagnostic de SS, il est plus difficile d'en expliquer le mécanisme de survenue et le lien avec la sérotonine. En effet, la spécificité du mode de fonctionnement du système sérotoninergique est liée à la complexité des récepteurs à la sérotonine et les différentes modifications consécutives à une activation de ce système peuvent engendrer des troubles graves parfois mortels. Une bonne connaissance du SS est nécessaire pour prévenir et traiter la survenue de ces troubles.

Le SS survient lors d'interactions médicamenteuses au cours de traitement associant différents agents pharmacologiques, ou lors de surdosages. Ces différents agents, augmentant le taux de sérotonine des synapses neuronales, activent le système sérotoninergique par les mécanismes suivants:

- augmentation de la biosynthèse de la sérotonine (L-tryptophane)
- augmentation de la libération neuronale de la sérotonine (anorexigène,³⁻⁴ méthylène-dioxyamphétamine (MDMA) ou «ecstasy»³)
- diminution de l'inactivation de la sérotonine par inhibition de son catabolisme (IMAO)
- diminution de la recapture de la sérotonine dans l'espace synaptique (antidépresseurs spécifiques ou non).

Enfin, certains produits tels que le L.S.D. ou la buspirone activent directement certains récepteurs post-synaptiques (récepteurs 5-hydroxytryptamine type 1A et 2)) de la sérotonine.

La fluoxétine est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine qui a bénéficié d'une grande popularité depuis sa commercialisation en 1988. L'importance de sa prescription a été de pair avec sa participation dans les intoxications volontaires. L'intoxication par la fluoxétine est très souvent associée à d'autres médicaments. Isolée, l'intoxication par la fluoxétine est habituellement bien supportée, avec des signes cliniques mineurs et de courte durée, pour des doses produisant des taux sériques allant jusqu'à 1390 ng/ml.⁴ C'est surtout l'association de faibles doses de fluoxétine à des médicaments potentialisant le système sérotoninergique qui est à rechercher, car pouvant être à l'origine du SS. Ces autres médicaments peuvent être les IMAO non réversibles,⁵ les IMAO-A réversibles tels que le moclobémide,⁶ les IMAO-B tels que la sélégiline,⁷ la carbamazépine,⁸ le L-tryptophane,⁹ la sertraline,¹⁰ la pentazocine¹¹ et le lithium.¹²

Ainsi, dans cette observation, le seul médicament à effet potentialisant retrouvé associé à la fluoxétine était le moclobémide à des taux non dosables, avec un taux sanguin de fluoxétine thérapeutique. Le SS était donc probablement consécutif à l'association de ces médicaments dont les taux sériques n'atteignaient pas des

valeurs toxiques, bien que de récentes études aient mises en évidence l'absence de risque de survenue de ce SS lors de telles associations.^{1,3} Par ailleurs, l'interrogatoire et les bilans toxicologiques n'ont pas permis de démontrer la prise récente «d'ecstasy» que la patiente consommait occasionnellement.

La prise en charge d'une intoxication volontaire aiguë comprenant de la fluoxétine reste très controversée. Un lavage gastrique est possible, en tenant compte du délai de prise en charge et de la dose ingérée,¹⁴ mais ce lavage gastrique peut être responsable d'une potentialisation d'une sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH) induit par la fluoxétine.¹⁵ Ce SIADH avec hyponatrémie a été décrit lors de traitement par la fluoxétine à des doses normales¹⁶ et incite au contrôle de la natrémie. L'administration de charbon activé est préférable, avec une adsorption intestinale de la fluoxétine 1,3 fois supérieure à l'adsorption gastrique.¹⁷ Lors d'une intoxication avec apparition d'un SS, la réanimation doit être entreprise si l'état cardio-respiratoire l'impose. L'hyperthermie grave est traitée par refroidissement et utilisation possible du dantrolène sodique.¹⁸ Plusieurs traitements des myoclonies du SS ont été décrits, tels que la chlorpromazine, le clonazépam seul^{2,10} ou associé au piracétam,¹⁹ le valproate, et enfin la carbamazépine.¹⁰ Il est étonnant que constater que la carbamazépine a été également décrite (cf supra) comme responsable d'une potentialisation de la fluoxétine. Ces traitements ont été réalisés de façon ponctuelle et non contrôlée. Des traitements plus spécifiques ont été utilisés avec succès: la cyproheptadine,²⁰ le méthylsergide²¹ qui sont des antagonistes 5-HT non spécifiques et le propranolol, antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT_{1A}.²² Leur utilisation n'a cependant pas été codifiée ni évaluée.

Dans l'observation rapportée, la sédation a été obtenue à l'aide de l'association de thiopental et de fentanyl, sédation associée à une curarisation avec le pancuronium. Ce traitement n'a pas induit d'aggravation de l'hyperthermie ou de déséquilibre hémodynamique. La littérature ne permet pas de préconiser un protocole anesthésique précis dans ce contexte. Les myoclonies peuvent être un obstacle à une anesthésie locorégionale. Par ailleurs, l'anesthésie loco-régionale été soupçonnée dans la survenue d'un SS.²³ L'hyperthermie incite à éviter l'utilisation d'halogénés et de succinylcholine, bien qu'aucune publication ne confirme le bien fondé de cette attitude. Il en est de même pour l'utilisation du dantrolène qui ne peut être justifiée par le mécanisme de l'hyperthermie du SS, différent de celui de l'hyperthermie maligne.

Conclusion

Si les premières descriptions d'intoxication par la fluoxétine rapportaient des effets mineurs et de courte durée, il apparaît que la gravité de ces intoxications ne dépend pas seulement de la quantité prise mais surtout de la qualité des autres molécules ingérées et des traitements antérieurs. Le risque majeur est celui de l'apparition d'un SS, effet secondaire souvent méconnu de certains traitements antidépresseurs. Ceci doit inciter à une très grande prudence dans la prise en charge de ces intoxications. Le traitement de l'intoxication à la fluoxétine comprend l'administration de charbon activé, en évitant le lavage gastrique. Si celui-ci s'avère nécessaire, le contrôle de la natrémie est obligatoire. Le traitement du SS est symptomatique mais il peut nécessiter une prise en charge en milieu de réanimation. En l'absence de publication à ce sujet, aucune recommandation n'est édictée pour la mise en œuvre d'une anesthésie d'un patient en état de SS.

Bibliographie

- 1 Gerson SC, Baldessarini RJ. Motor effects of serotonin in the central nervous system. *Life Sci* 1980; 27: 1435-51.
- 2 Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-13.
- 3 Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 157-64.
- 4 Borys DJ, Setzer SC, Ling LJ, Reisdorf JJ, Day LC, Krenzelok EP. Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 115-20.
- 5 Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL, Neborsky RJ. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 222-5.
- 6 Benazzi F. Serotonin syndrome with moclobemide-fluoxetine combination (Letter). *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 162.
- 7 Suchowersky O, De Vries JD. Interactions of fluoxetine and selegiline (Letter). *Can J Psychiatry* 1990; 35: 571-2.
- 8 Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet* 1993; 342: 442-3.
- 9 Steiner W, Fontaine R. Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: five case reports. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1067-71.
- 10 LeJoyeux M, Rouillon F, Léon E, Adès J. Le syndrome sérotoninergique: revue de la littérature et description d'une étude originale. *L'Encéphale* 1995; 21: 537-43.

- 11 *Hansen TE, Dieters A, Keepers GA.* Interaction of fluoxetine and pentazocine (Letter). *Am J Psychiatry* 1990; 147: 949–50.
- 12 *Noveske FG, Halm KR, Flynn RJ.* Possible toxicity of combined fluoxetine and lithium (Letter). *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1515.
- 13 *Dingemans J, Wallnöfer A, Gieschke R, Guentert T, Amrein R.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between fluoxetine and moclobemide in the investigation of development of the “serotonin syndrome”. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 403–13.
- 14 *Robert P, Senard JM, Fabre M, Cabot C, Cathala B.* Syndrome sérotoninergique lors d’une intoxication aiguë aux antidépresseurs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996; 15: 663–5.
- 15 *Reignier J, Ducros L, Boiteau R, Tenaillon A.* Hyponatrémie profonde après un lavage gastrique pour une suspicion d’intoxication à la clomipramine chez une patiente traitée par fluoxétine. *Réan Urg* 1998; 7: 323–5.
- 16 *Schillinger F, Mathieu Y, Ferrer M, Montagnac R, Milcent T.* Hyponatrémie induite par la fluoxétine. *Sem Hôp Paris* 1994; 70: 815–8.
- 17 *Tsitoura A, Atta-Politou J, Koupparis MA.* In vitro adsorption study of fluoxetine onto activated charcoal at gastric and intestinal pH using high performance liquid chromatography with fluorescence detector. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 269–76.
- 18 *Singarajah C, Lavies NG.* An overdose of ectasy. A role for dantrolene. *Anaesthesia* 1992; 47: 686–7.
- 19 *Lejoyeux M, Fineyre F, Ades J.* The serotonin syndrome (Letter). *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1410–1.
- 20 *Lappin RI, Auchincloss MD.* Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine (Letter). *N Eng J Med* 1994; 331: 1021–2.
- 21 *Sandyk R.* L-Dopa induced “serotonin syndrome” in a Parkinsonian patient on bromocriptine (Letter). *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 194–5.
- 22 *Guze BH, Baxter LR.* The serotonin syndrome: case responsive to propranolol (Letter). *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 119–20.
- 23 *Kam PCA, Chang GWM.* Selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacology and clinical implications in anaesthesia and critical care medicine. *Anaesthesia* 1997; 52: 982–8.