



*Le-syndrome-dont-on-ne-doit-pas-prononcer-le-nom  
- le syndrome sérotoninergique -*

Mathieu Desgroseilliers, pharmacien  
Hôpital Honoré-Mercier, CISSSME RLS RY  
Mardi 6 novembre 2018





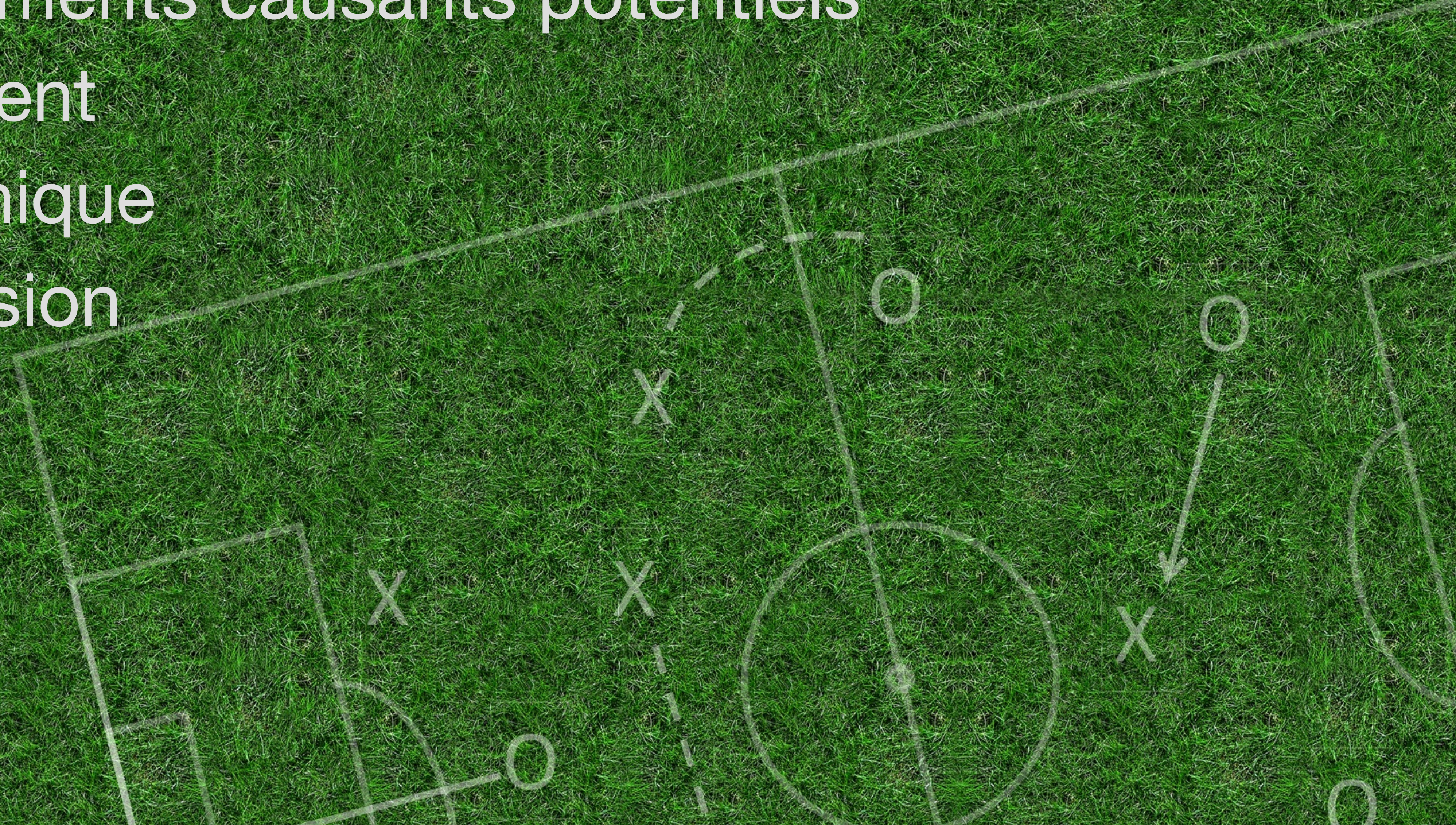
# Objectifs

À la fin de cette présentation, le participant sera en mesure :

- Identifier les médicaments pouvant causer le syndrome sérotoninergique
- Évaluer la charge sérotoninergique potentielle selon le profil pharmacologique d'un patient
- Prescrire le traitement appropriée



- Le syndrome sérotoninergique (SS)
- Médicaments causants potentiels
- Traitement
- Cas clinique
- Conclusion





# Déclaration de conflits d'intérêt

The background image shows a vast, flat landscape of parched, cracked earth. The ground is covered in a complex network of deep, irregular cracks, creating a mosaic of polygonal shapes. The color of the soil is a mix of light tan and brown. In the distance, a flat horizon line separates the land from a sky filled with heavy, grey, and white clouds. On the right side of the frame, a single, gnarled, and completely leafless tree stands as a stark silhouette against the sky. The tree's trunk is thick and twisted, with many smaller, dead branches extending outwards.

Aucun conflit d'intérêts

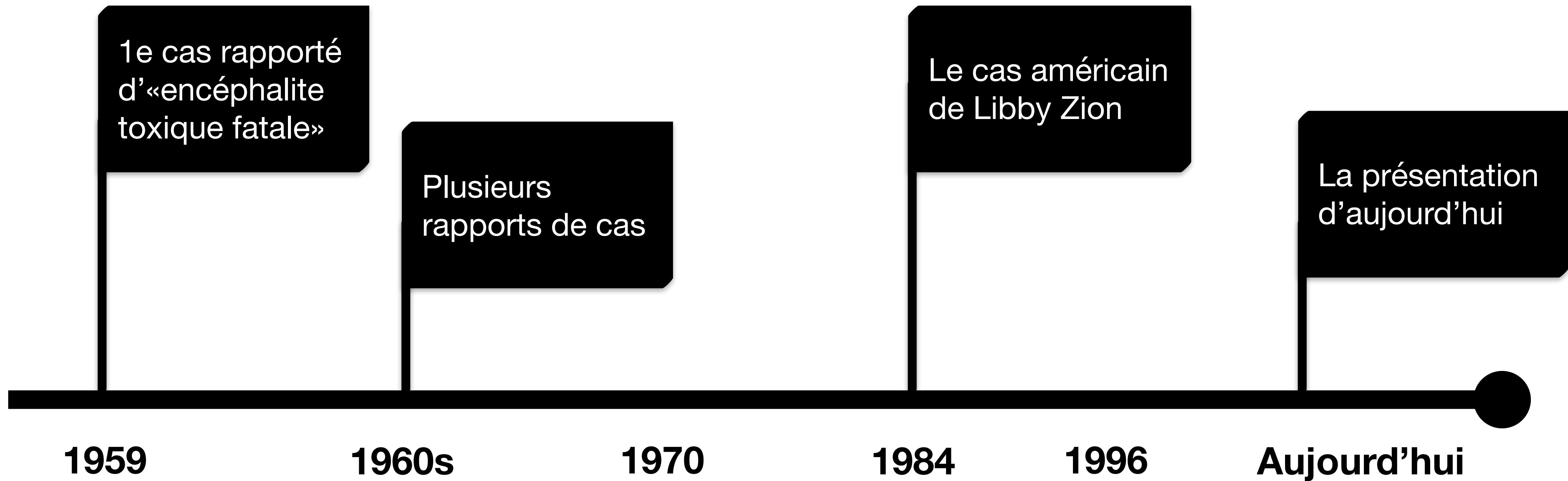
Les opinions et commentaires exprimés n'engagent que moi



Le-syndrome-dont-on-ne-doit-pas-prononcer-le-nom









## Présentation

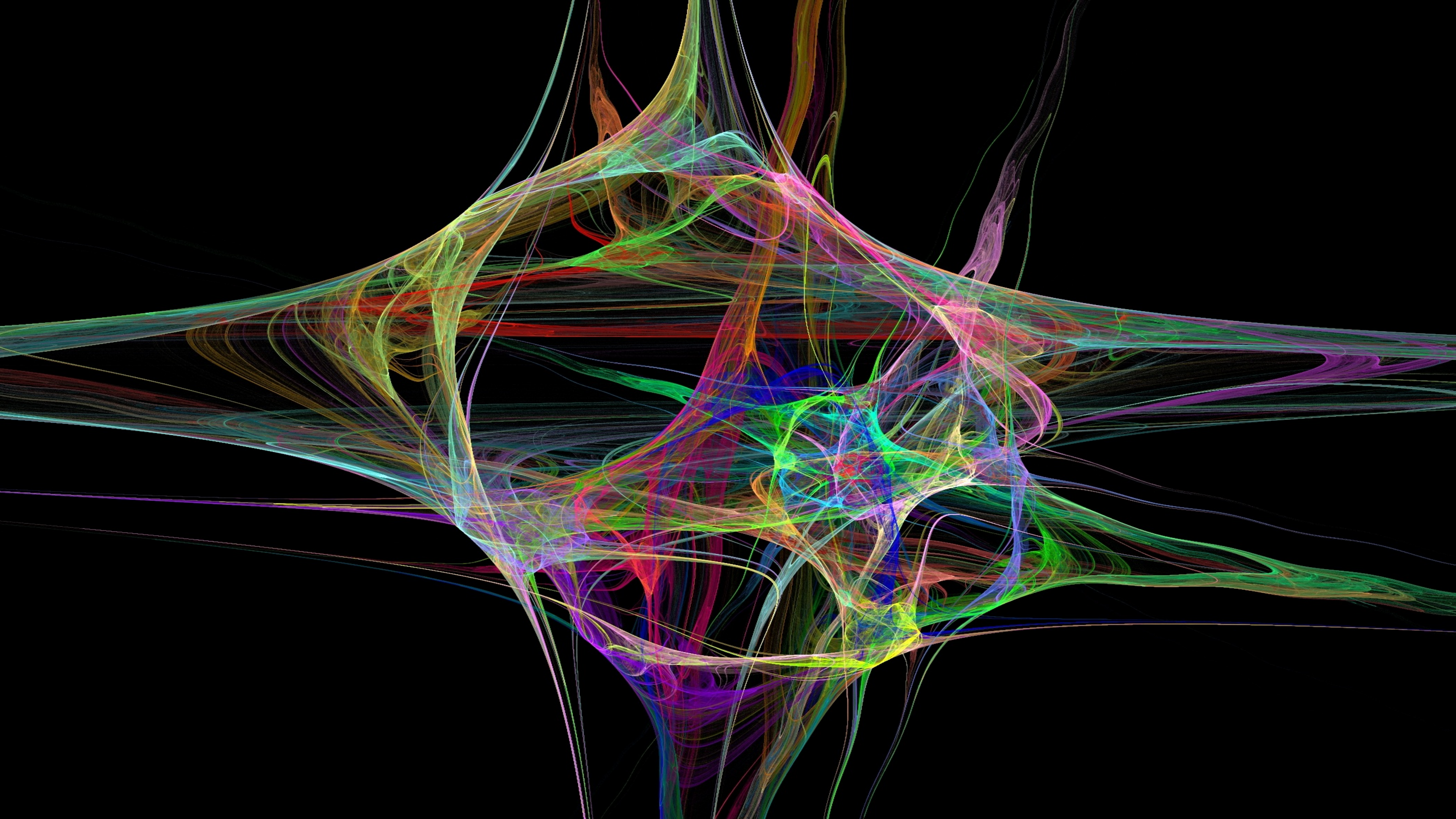
- Non spécifique
- Habituellement < 24h pouvant être causé
  - ✓ ↑ dose
  - ✓ Accumulation de mécanisme d'action
  - ✓ Interaction
  - ✓ Overdose

## Facteur risque

- Combinaison âge et comorbidité
  - Surtout dépression, maladie pulmonaire, cardiovasculaire et hépatique
- Polypharmacie
- Interactions médicamenteuses

Incidence inconnue  
14-16 % des  
overdose de ISRS

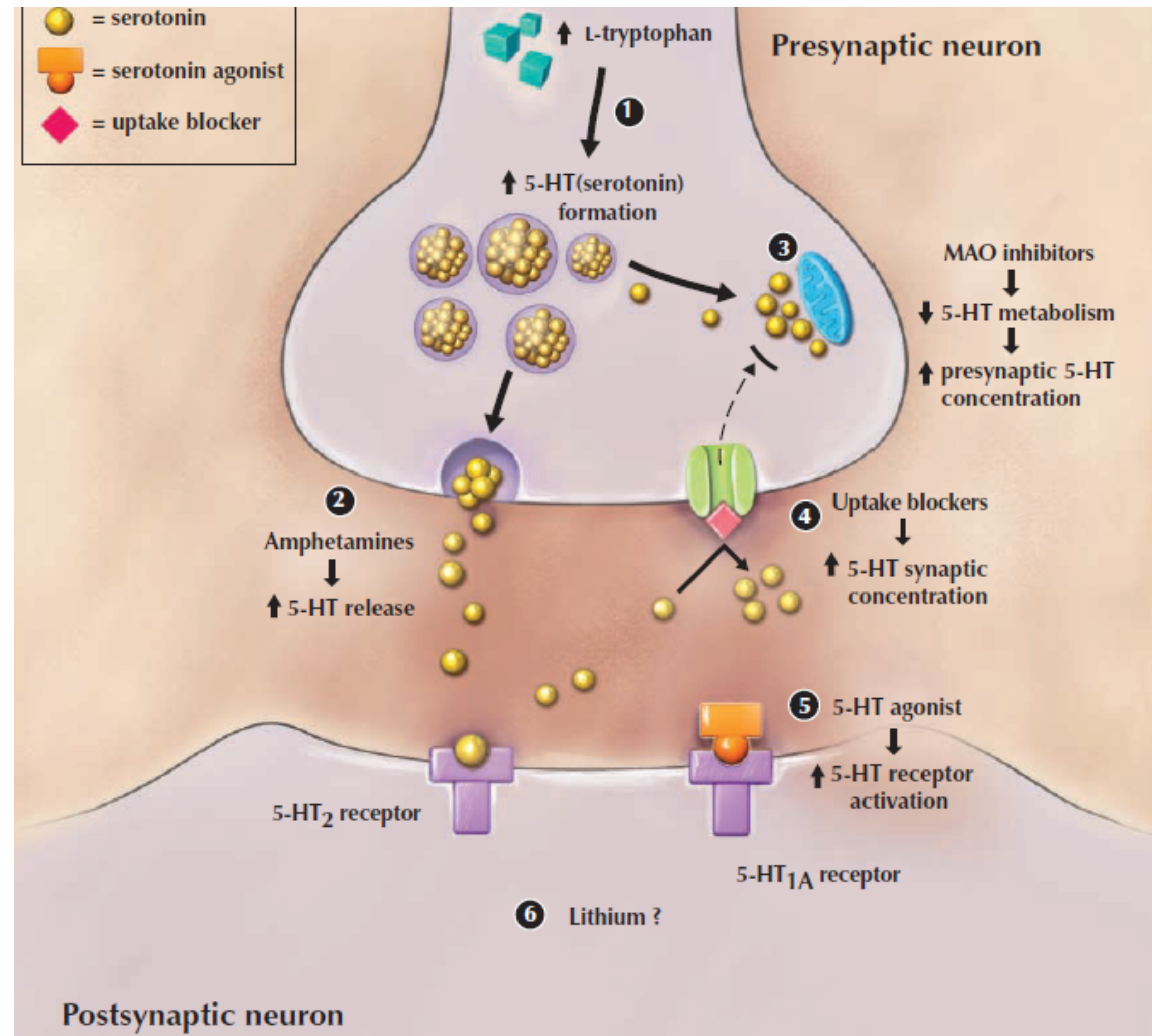
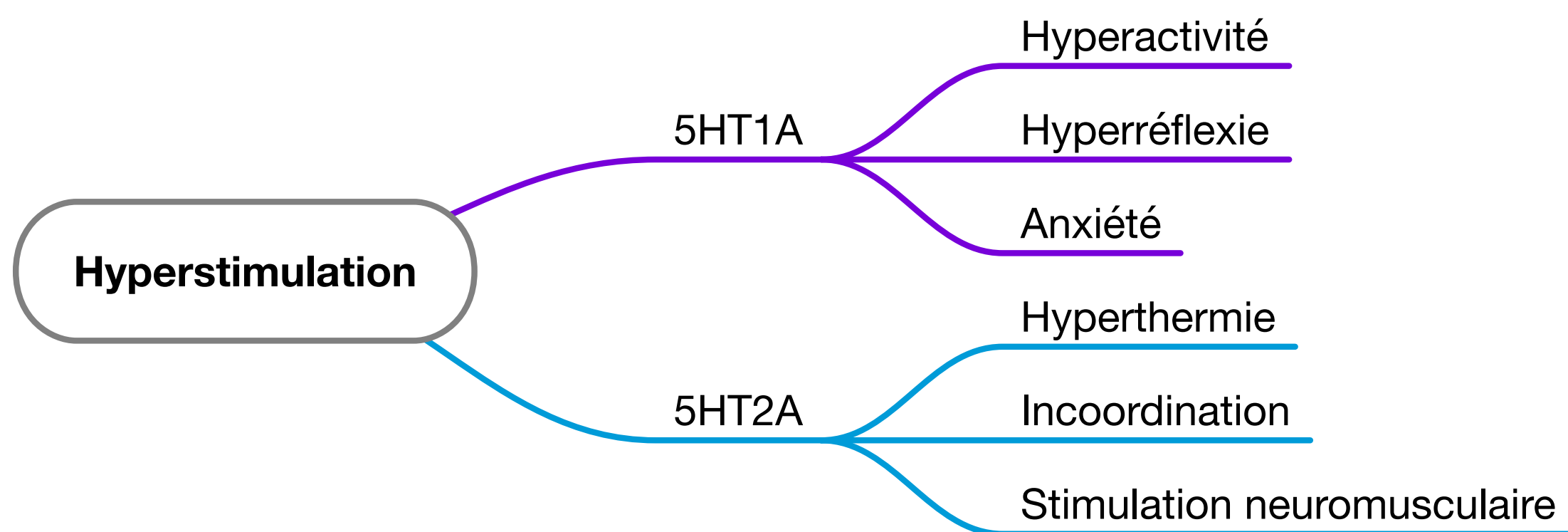






## 4 principaux mcn ↑ 5HT

- ↑ précurseurs 5HT/agoniste
- ↑ relargage 5HT
- ↓ recapture 5HT
- ↓ dégradation 5HT

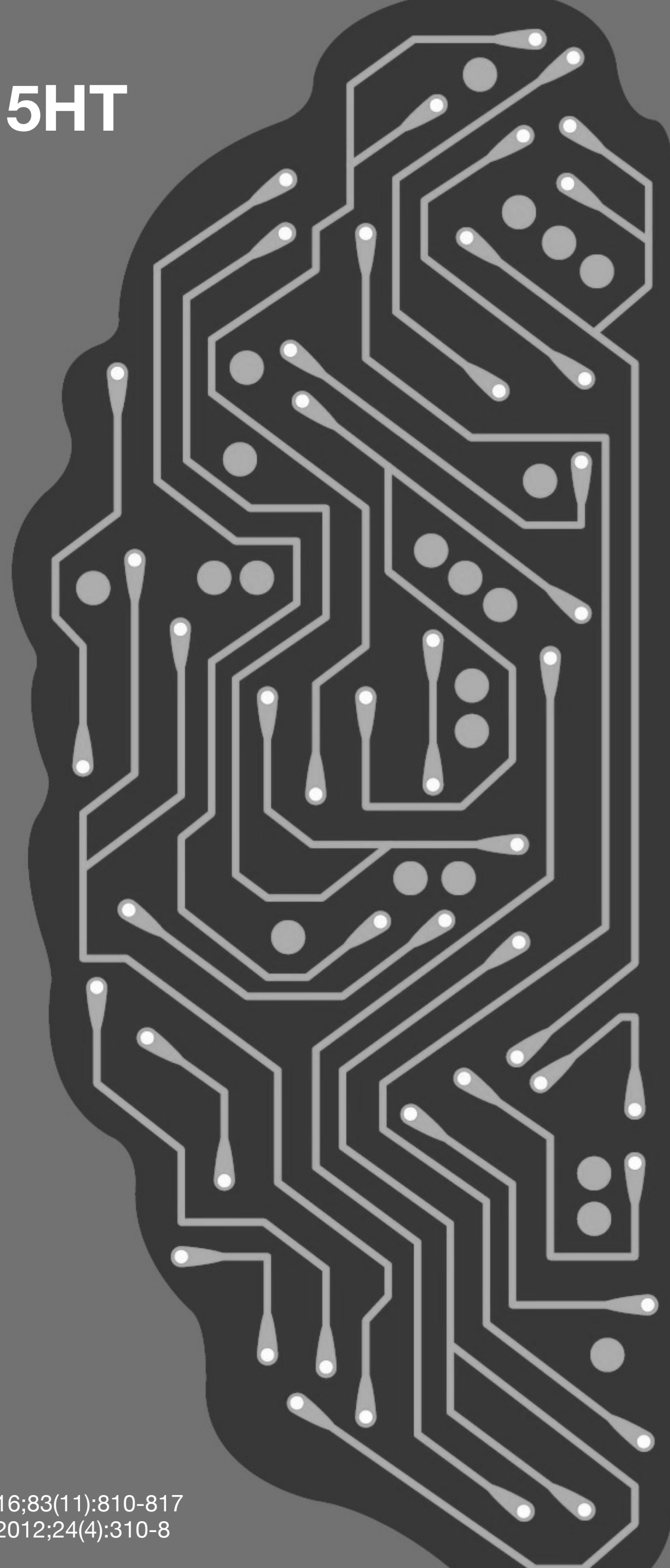




# Effets des neurones 5HT

## Centraux

- appétit
- humeur
- migraine
- personnalité
- thermorégulation
- comportement sexuel
- comportement affectif
- centre du vomissement
- régulation de l'état éveil



## Tronc cérébral inférieur (principalement noyau raphe)

- tonus musculaire
- régulation nociception



## Périphérique

- motilité GI
- régulation tonus vasculaire



A B C D E F G H

Z

Acidose métabolique (lactique),  
Agitation, Akathisie, Anxiété,  
**Atteintes multi-organiques,**

I

Y

**CIVD**, Clonus, **Coma**,  
Confusion, **Convulsions** tonico-  
clonique, **Décès**,

J

X

Delirium, **Détresse respiratoire**  
Diaphorèse, Diarrhée, Hyperréflexie,  
Hypertension, Hyperthermie,

K

W

Insomnie, Mydriase, Myoclonus,  
Myoglobinurie, Nausées, Pression  
artérielle labile, **Rhabomyolyse**,

L

V

**Rigidité musculaire**,  
Tachycardie, Tremblements,  
Vomissement

M

U

T

S

R

Q

P

O

N



Sévérité	Atteinte Neuromusculaire	Altération état conscience	Dysfonction autonome
Légère	Hyperréflexie Tremblement Myoclonus	Anxiété Akathisie/Agitation Insomnie	Diaphorèse Mydriase Tachycardie
Modérée	Clonus spontané ou inductible	Agitation	Hypertension Hyperthermie (< 40°C) Atteinte GI -N°, V°, D° -Bruits GI
Sévère	Rigidité Détrousse respiratoire Convulsions tonico-clonique	Confusion Delirium Coma	Hyperthermie sévère (≥ 40°C) Pression artérielle labile
	Rhabdomyolyse, myoglobinurie, acidose métabolique (lactique), CIVD, atteintes multi-organiques et ultimement le décès		



## Critères de Sternbach

- Ajout / ↑ dose récente de tout Rx ↑ activité SHT
- Absence d'autres causes possibles
- Aucun ajout/ Δ doses récent de neuroleptique
- Présence ≥ 3 Sx suivants :
  - Agitation
  - AEC (confusion, hypomanie)
  - Ataxie/incoordination
  - Diaphorèse
  - Diarrhée
  - Fièvre
  - Frissons
  - Hyperréflexie
  - Myoclonus
  - Tremblements

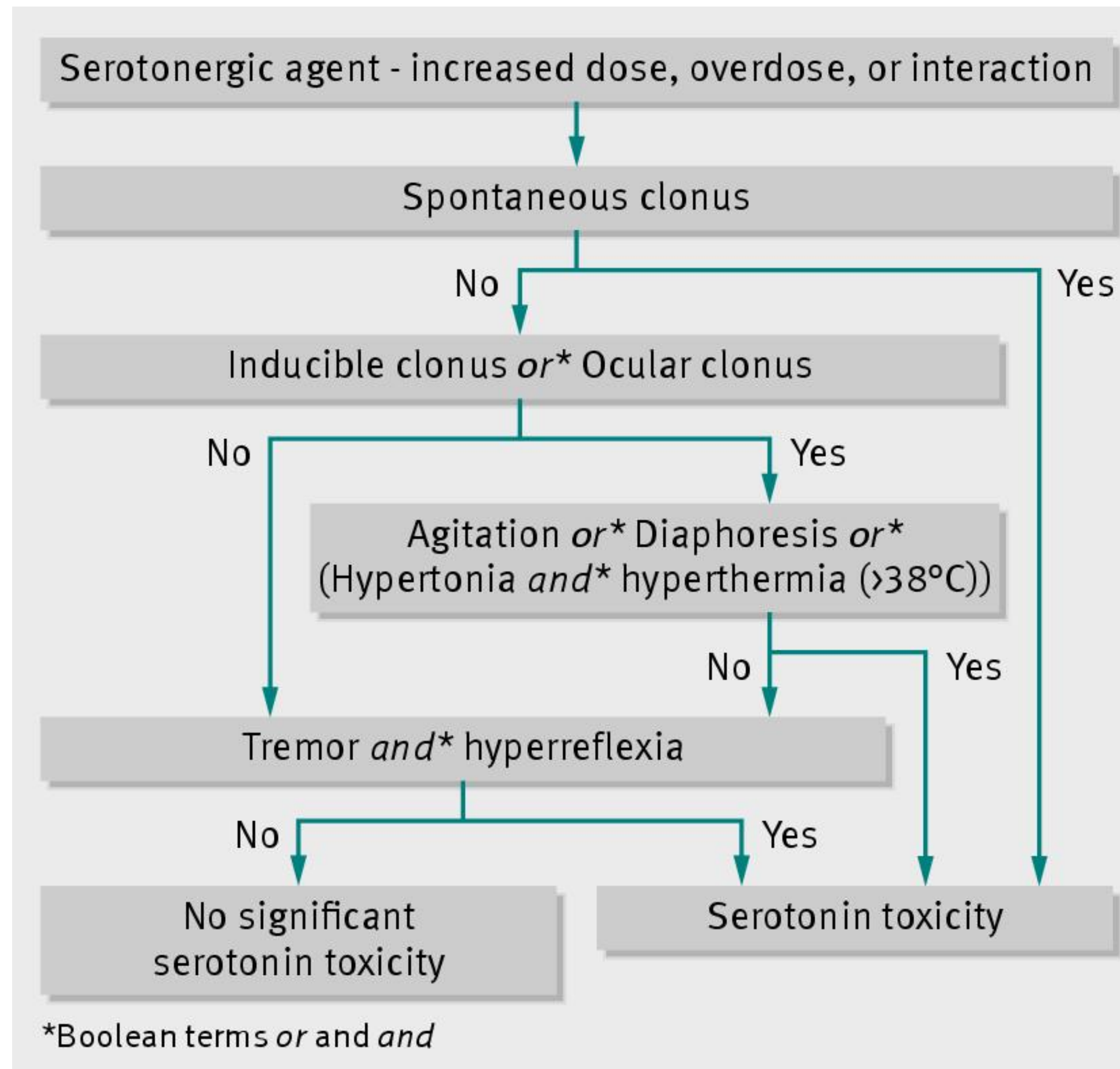
Spécificité 96% Sensibilité 75%

## Critères de Hunter

- Présence de RX SHT ou période de wash out (< 5 sem)
- Présence d'au moins 1 Sx suivants
  - Hypertonie, hyperthermie (> 38°C)
  - Clonus inductible + agitation ou diaphorèse
  - Clonus oculaire + agitation ou diaphorèse
  - Clonus inductible ou oculaire
  - Clonus spontané
  - Tremblement + hyperréflexie

Spécificité 97% Sensibilité 84%  
↓ Faux positif vs Sternbach







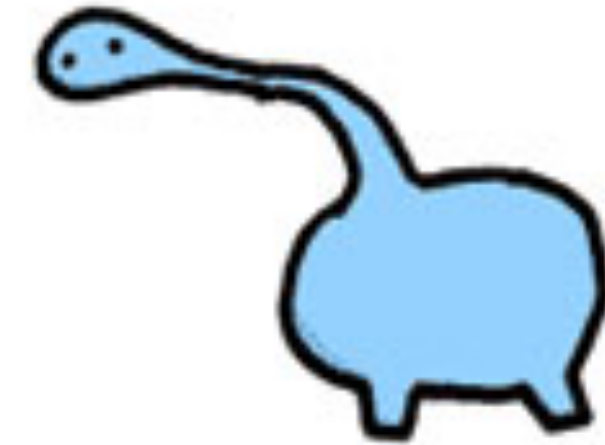
			SNM	ST
Mécanisme			Antagonisme dopaminergique	Prosérotoninergisme
Apparition			Variable (1 – 3 jrs)	< 24 h
Caractéristiques	Identique	SV	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie	
		Muqueuse	Sialorrhée	
	Commun	Peau	Diaphorèse / Pâleur	Diaphorèse
		État conscience	Variable	
			Alerte avec mutisme ad coma	
			Variable	
Agitation ad coma				
Distinctifs	Musculaire	Rigidité «tuyau de plomb» dans tous les groupes musculaires	Rigidité surtout MI	
	Réflexes	Hyporéflexie		
		Hyperréflexie Clonus		
		Pupilles	Normal	Dilatées
Bruits GI	Normal / ↓	Hyperactif		



Plan de la présentation

- La toxicité sérotoninergique (TS)
- **MÉDICAMENTS CAUSANTS POTENTIELS**
- Traitement
- Cas clinique
- Conclusion

# SEROTONIN & DOPAMINE



Technically, the only two things  
you enjoy

Toothpaste For Dinner.com

## Quels sont les Rx avec potentiel sérotoninergique ?



		Recapture NE	Recapture 5-HT	Recapture DA	Bloqueur 5HT1A	Bloqueur 5HT2A	Bloqueur M1 (ACh)	Bloqueur H1	Bloqueur α1	Bloqueur α2	Bloqueur D2	Sélectivité
ISRS	Citalopram (Celexa®)	+	++++	-	-	+	+	++	+	-	-	NE < 5HT
	Escitalopram (Cipralex®)	+	++++	-	?	?	+	+	+	?	?	NE < 5HT
	Fluoxétine (Prozac®)	++	++++	+	-	++	++	+	+	+	-	NE < 5HT
	Fluvoxamine (Luvox®)	++	++++	-	-	-	-	-	+	+	-	NE < 5HT
	Paroxétine (Paxil®)	+++	+++++	++	-	-	++	-	+	+	-	NE < 5HT
	Sertraline (Zoloft®)	++	+++++	+++	-	+	+	-	++	+	-	NE < 5HT
NaSS	Mirtazapine (Remeron®)	+	-	-	+++	+++	++	++++	++	+++	+	NE = 5HT
MSS	Vortioxétine (Trintellix®)	++	++++	-	Agoniste	-	?	?	-	-	?	NE < 5HT
IRSN	Desvenlafaxine (Pristiq®)	+	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	NE < 5HT
	Duloxétine (Cymbalta®)	++++	++++	++	+	++	+	+	+	+	-	NE < 5HT
	Lévomilnacipran (Fetzima®)	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	NE > 5HT
	Venlafaxine XR (Effexor XR®)	+	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	NE < 5HT
IRSAS1	Vilazodone (Viibryd®)	+++	+++++	+++	Agoniste paritel	+	+	++	++	+	++	NE < 5HT
IRAS	Trazodone (Desyrel®)	-	++	-	+++	+++	-	++	+++	++	+	NE < 5HT

IRSAS1 : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et agoniste 5HT1A

IRAS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et antagoniste 5HT2

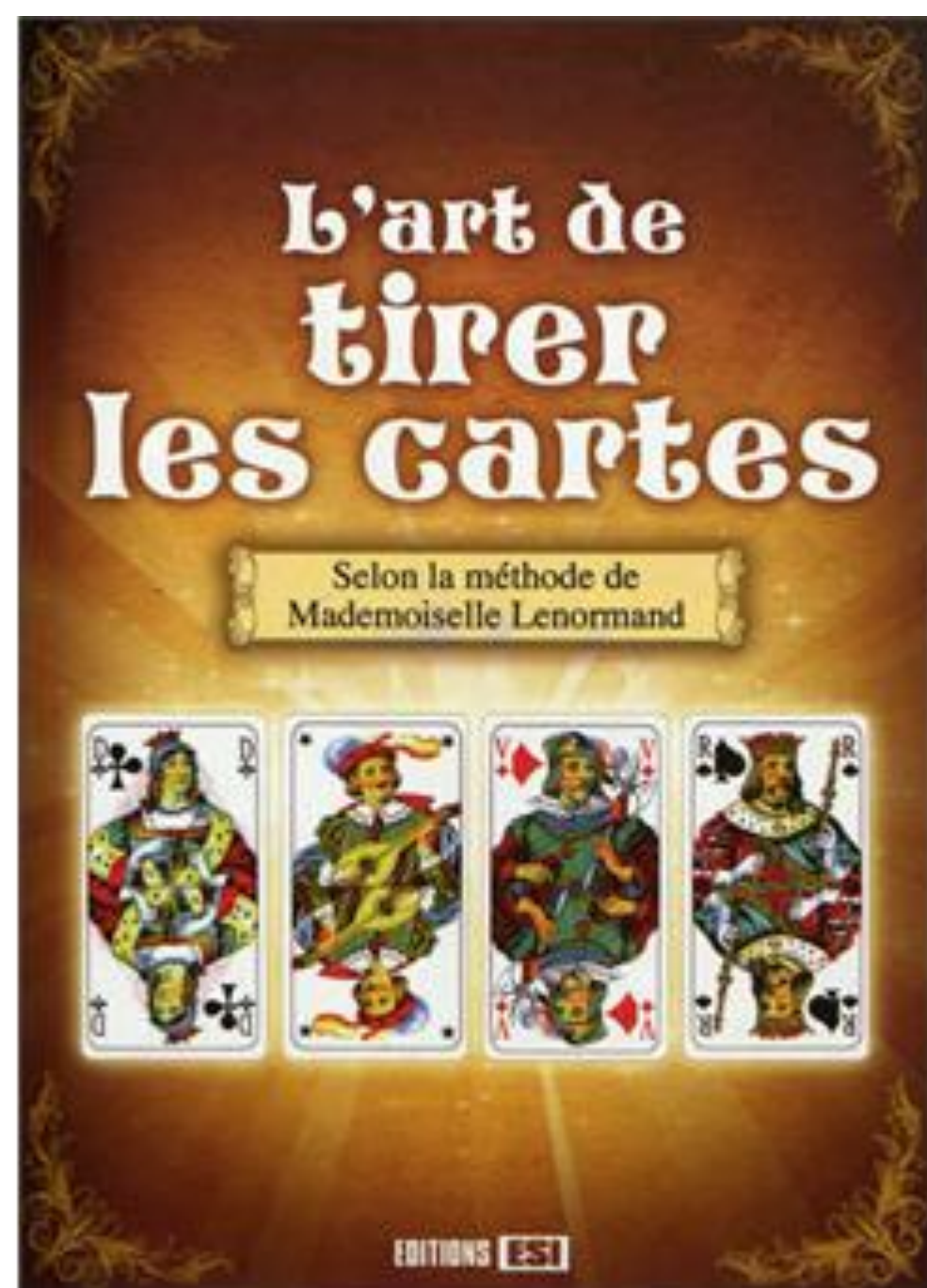
NaSS : Noradrénergique et sérotoninergique spécifique  
MSS : Modulateur et stimulateur de la sérotonine

Monographie de produit  
Clinical Handbook of Psychotropic Drugs 20th ed.

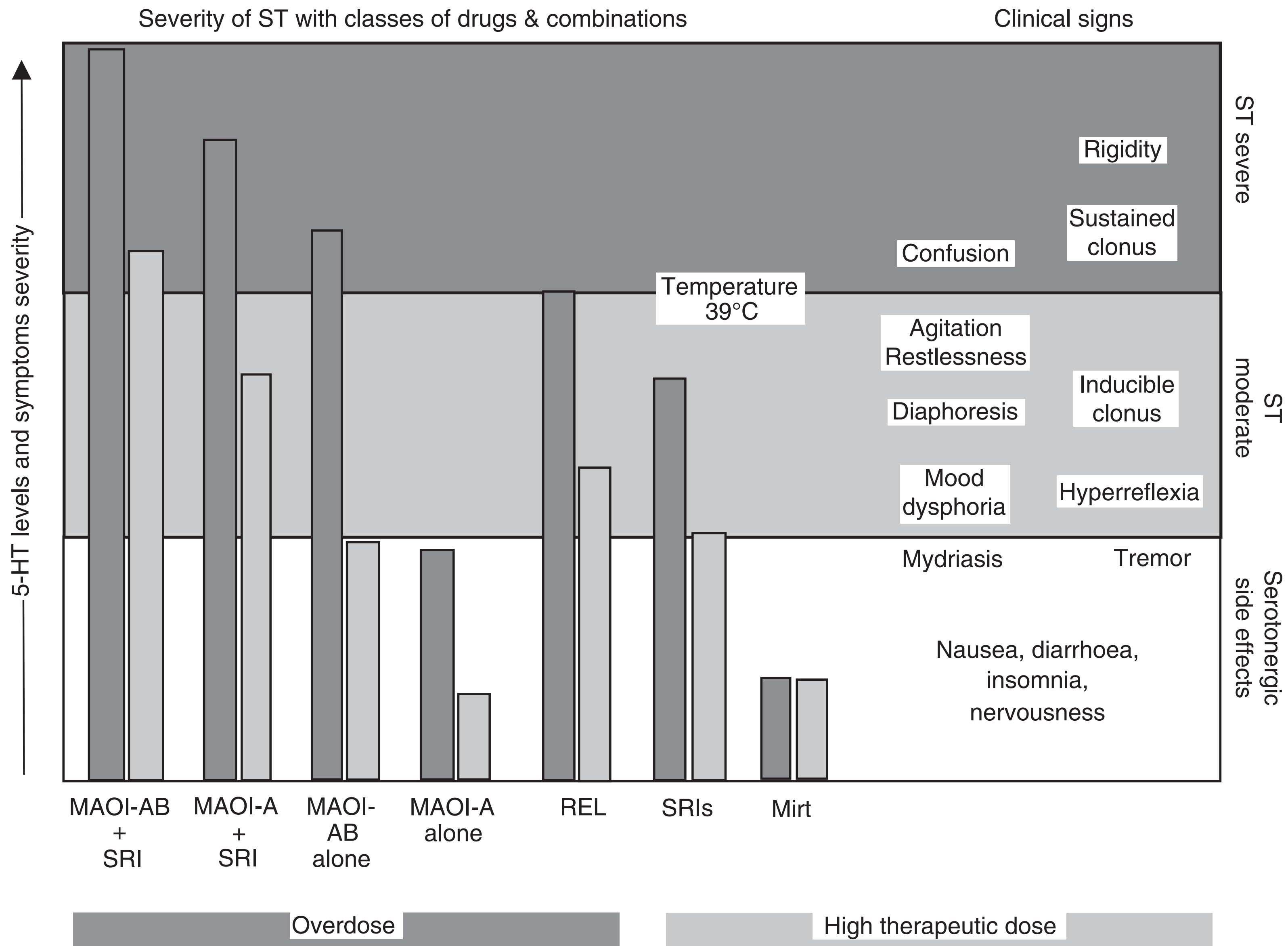


		Recapture NE	Recapture 5-HT	Recapture DA	Bloqueur 5HT1A	Bloqueur 5HT2A	Bloqueur M1 (ACh)	Bloqueur H1	Bloqueur α1	Bloqueur α2	Bloqueur D2	Sélectivité
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline (Elavil®)	+++	+++	+	++	+++	+++	+++++	+++	++	+	NE > 5HT
	Clomipramine (Anafranil®)	+++	+++++	+	+	+++	+++	+++	+++	+	++	NE < 5HT
	Desipramine (Norpramin®)	+++++	++	+	+	++	++	++	++	+	+	NE > 5HT
	Doxepine (Sinequan®)	+++	++	+	++	+++	+++	+++++	+++	+	+	NE > 5HT
	Imipramine (Tofranil®)	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+++	+	+	NE > 5HT
	Nortriptyline (Aventyl®)	+++++	++	+	++	+++	++	+++	+++	+	+	NE > 5HT
	Trimipramine (Surmontil®)	++	+	+	+	+++	+++	+++++	+++	+	++	NE > 5HT
IRND	Bupropion (Wellbutrin®)	+	-	++	-	-	-	+	+	-	-	NE > 5HT



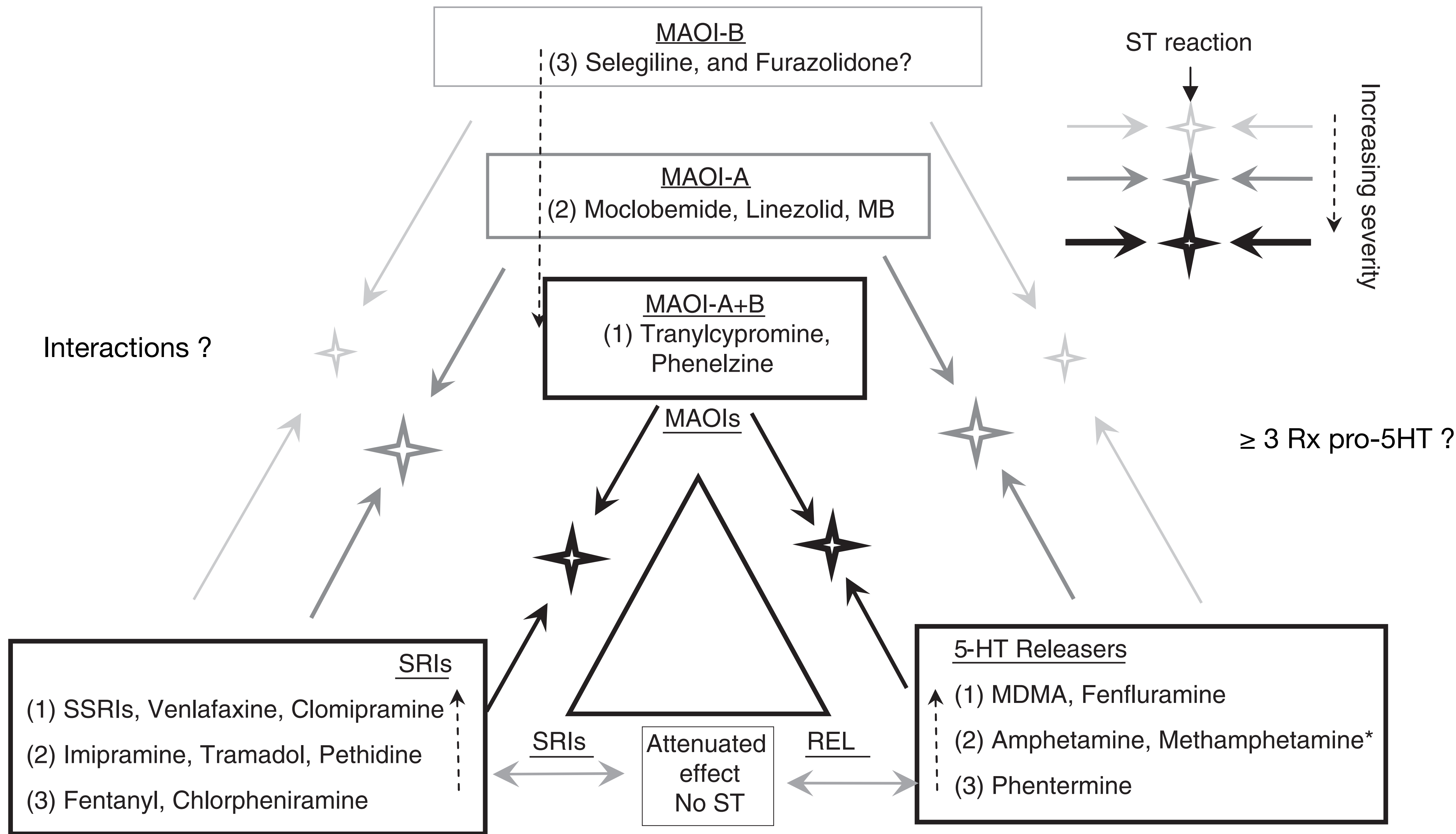






**Figure 3.** Degree of serotonin toxicity typical with drugs. The bars depict 'overdose' and 'high therapeutic dose', which reflects the full effect of the drug as used for refractory illness. MAOI-AB: non-selective irreversible inhibitors, for example, tranylcypromine and phenelzine, MAOI-A: moclobemide REL: releasers like MDMA (the only one in therapeutic use, fenfluramine, has been withdrawn), SRI: all serotonin reuptake inhibitors, selective and non-selective and SNRIs, MIRT: mirtazapine. Amphetamine is a releaser, mainly of dopamine not 5-HT. The typical sequence of signs at their approximate level of initial appearance is shown. Note the clear 'ceiling' effects: for example, SRIs alone rarely or never induce temperatures of >38.5°C. Moclobemide overdose does not induce ST of even moderate degree, mirtazapine hardly has serotonergic side effects, and no serotonergic toxicity. The data on which this figure is based has been checked with the clinical signs recorded in thousands of cases documented in the HATS database, with the assistance of Professor Ian Whyte. Source: modified from Gillman, <http://www.psychotropical.com/>





**Figure 1.** The serotonin toxicity triangle. The diagram represents interactions that precipitate serious ST (based on 'usual' clinical doses). Potency is indicated as (1) strong, serious interactions probable, (2) medium, interactions possible, (3) weak, interactions unlikely. A supra-therapeutic dose of a level 2 drug may elevate the risk to level 1. \*Serious reactions and deaths do occur from hypertension, but probably not from ST.

Source: modified from Gillman, <http://www.psychotropical.com/>



# Petit quizz

Lequel(s) de ces médicaments possède(nt) une activité sérotoninergique ?

- A. Fentanyl
- B. Linézolide
- C. Bleu de méthylène
- D. Métopropramide
- E. Fluoxétine
- F. Cocaïne
- G. Ecstasy
- H. Toutes ces réponses**
- I. Aucune de ces réponses



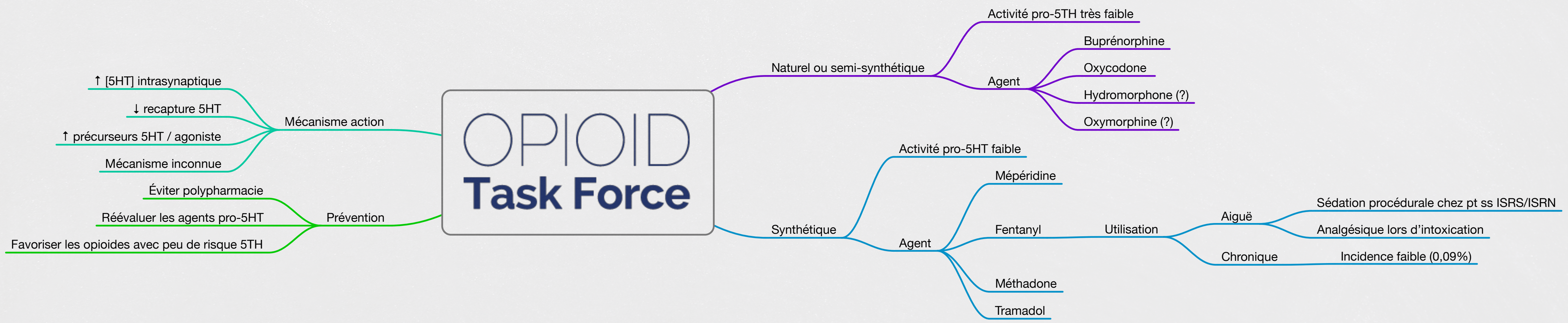




Mcn	Médicament
↓ dégradation 5HT	<ul style="list-style-type: none"> <li>•IMAO : phénelzine, tranylcypromine &gt; moclobémide &gt;&gt; selegiline, rasagiline</li> <li>•Antibiotique : <b>Linézolide</b>, telizolide</li> <li>•Autres : <b>bleu de méthylène</b>, procarbazine, rue de Syrie</li> </ul>
↓ recapture 5HT	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Antidépresseur <ul style="list-style-type: none"> <li>•ISRS : paroxétine &gt; fluoxétine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, sertraline</li> <li>•ISRN : venlafaxine, duloxétine</li> <li>•ATC : clomipramine &gt; imipramine &gt; amytriptyline</li> <li>•Millepertuis</li> </ul> </li> <li>•Opioïde / relaxant musculaire : <b>mépéridine, tramadol &gt; fentanyl, méthadone &gt; dextrométhorphan</b>e, buprenorphine (?), tapentadol, <b>cyclobenzaprine</b></li> <li>•Antiépileptique : <b>acide valproïque, carbamazépine</b></li> <li>•Antiémétiques : ondansétron (??), granisétron (??), <b>métoclopramide</b></li> </ul>
↑ précurseurs 5HT/agoniste	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Opioïde : Fentanyl (?)</li> <li>•Psychotrope : Tryptophan, lithium</li> <li>•Antimigraigneux : triptan (??), DHE</li> <li>•Drogue : LSD</li> </ul>
↑ relargage 5HT	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Stimulant centraux : amphétamines &gt;&gt;&gt; méthylphénidate</li> <li>•Drogue : Ecstasy, cocaïne</li> <li>•Anorexiant : fenfluramine, dexfluramine et phentermine</li> </ul>
Inhibiteur CYP 2D6 / 3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Antibiotique : Erythromycine, ciprofloxacine</li> <li>•Antifongique : Fluconazole, itraconazole, voriconazole</li> <li>•Antirétroviraux : Ritonavir</li> <li>•Antiarythmique : Amiodarone, diltiazem et verapamil</li> </ul>

Crit Care Nurse 2017;37(1):49-54  
Crit Care Med 2012;40(9):2662-2670  
N Eng J Med 2005;352:1112-20  
Cleve Clin J Med 2016;83(11):810-817  
Ann Clin Psychiatry 2012;24(4):310-8  
Am Fam Physician 2010;81(9):1139-1142  
Emerg Med Clin N Am 2013;31:1035-1044  
Anesthesiology 2011;115:1291-8







Incidence 0,54 – 4,17 %

Pas de doses d'ISRS/ISRN associée

Plusieurs rapports de cas → ISRS >> ISRN

## Interaction 5HT



**LINÉZOLIDE**

Alternatives de tx ?

Éviter MVL

↓ charge 5HT

**Prévention**

**Interaction adrénérgique**

Cyproheptadine prophylactique ?

Crise hypertensives vs agent sympathomimétique ?



# Avis de Santé Canada et les triptans... et les sétrons...

---



<http://www.je-parle-quebecois.com/lexique/definition/expression-quebecoise/se-faire-prendre-pour-une-valise.html>



# Triptan

agoniste 5HT 1B/1D

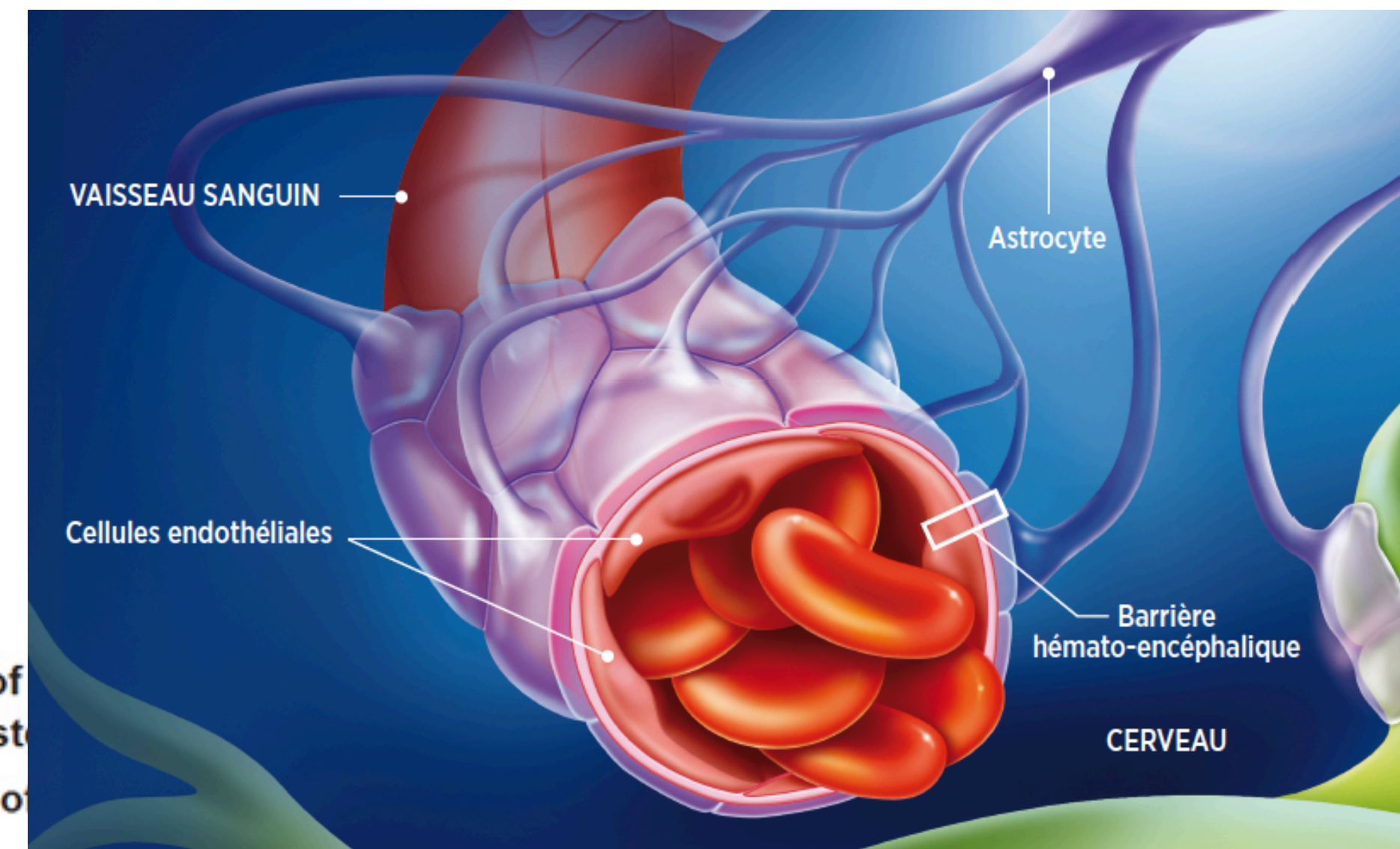
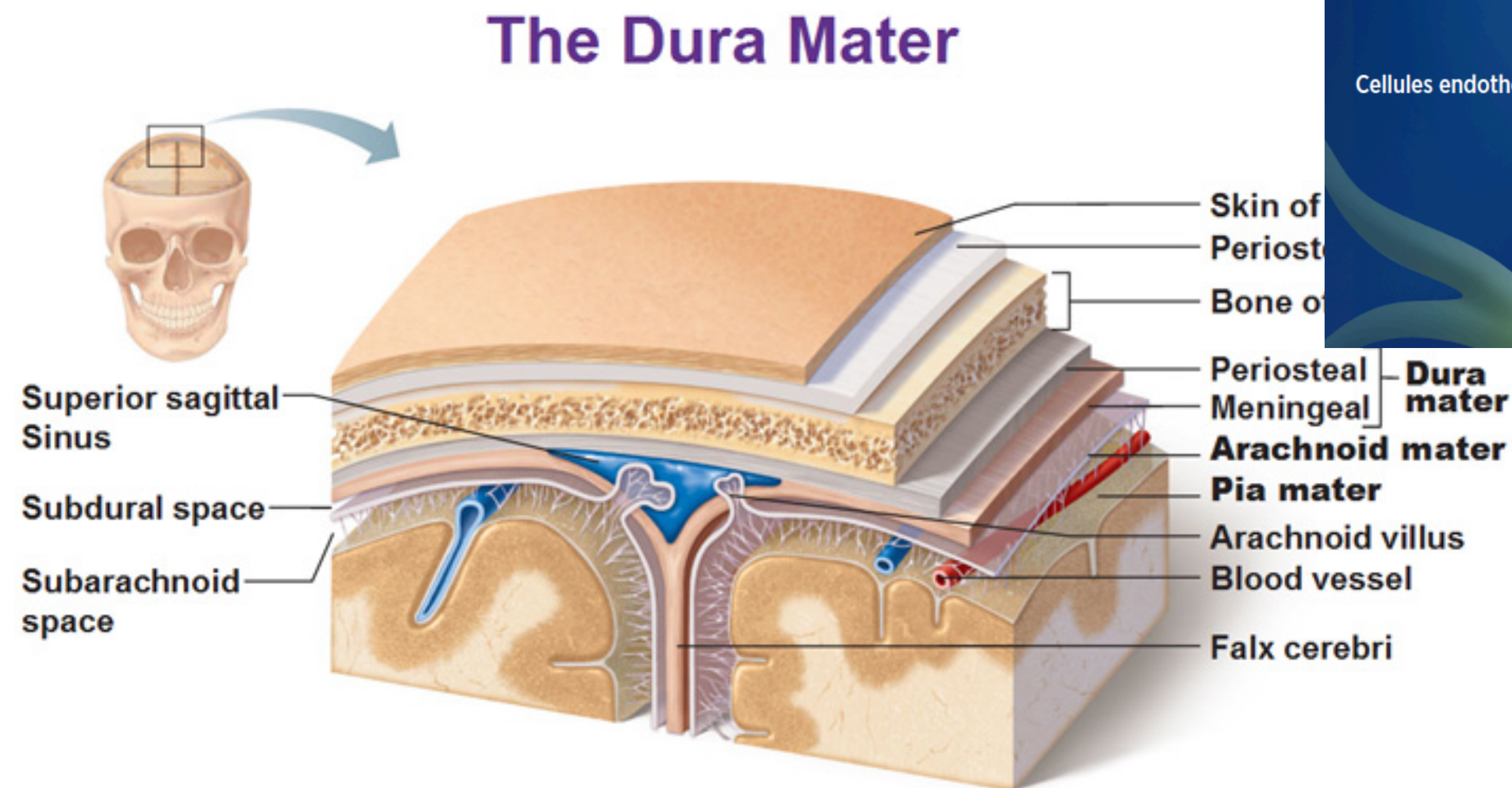
- très peu d'affinité pour 5HT 1A/2A

agit a/n système vasculaire cérébrale

- ↓ inflammation vasculaire
- cause vasoconstriction

Triptans pénètrent peu la BHE

- Question de dose-dépendance et lipophilicité !







Information for Healthcare Professionals

## Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

Seuls problèmes avec les rapports de cas

- aucun ne rencontre les critères de Hunter
- plusieurs n'ont pas été publiés dans des revues révisés par les pairs.
- Certains étaient de l'information non vérifiée de seconde main

**mental status, autonomic instability, neuromuscular abnormalities, and gastrointestinal symptoms) in patients taking 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norepinephrine**

Risque faible de causer une ST sévère car

- Ø E2<sup>e</sup> 5HT seul ou en combinaison
- Ø propriétés pharmacologiques requises pour engendrer une ST

Très raisonnable d'utiliser avec un ISRS/ISRN !



# Sétron



Health  
Canada

Santé  
Canada

Canada

Rapport de cas cités avaient des facteurs confondants :

- ISRS + fentanyl per-op + Bleu de méthylène per-op + ondansétron pré-op
- ISRS + sufentanyl per-op + Bleu de méthylène per-op + granisétron per-op
- IMAO + ondansétron et tx avec chlorpromazine, cela pris 5 jrs pour amélioration

Monographie canadienne ondansétron

- si utilisation ondansétron + rx pro-5HT est justifié sur le plan clinique → OK mais surveiller de près  
Serait OK pour utilisation en combinaison avec ISRS/ISRN  
Conserver en tête l'intervalle QT

Mcn proposé

- «déplacement» de 5HT incapable de se lier au 5HT3 → surstimulation 5HT2A et 5HT1A ?
  - Diffusion dans la synapse = loi carré inverse
  - Pour ST → ↑ 5HT > 5 – 10 fois niveau de base

Plusieurs années d'utilisation avec concomitance ISRS/ISRN et Ø de cas fiables rapportés



## Plan de la présentation

- La toxicité sérotoninergique (TS)
- Médicaments causants potentiels
- **TRAITEMENT**
- Cas clinique
- Conclusion

"Torture works.  
Believe me, it  
works."

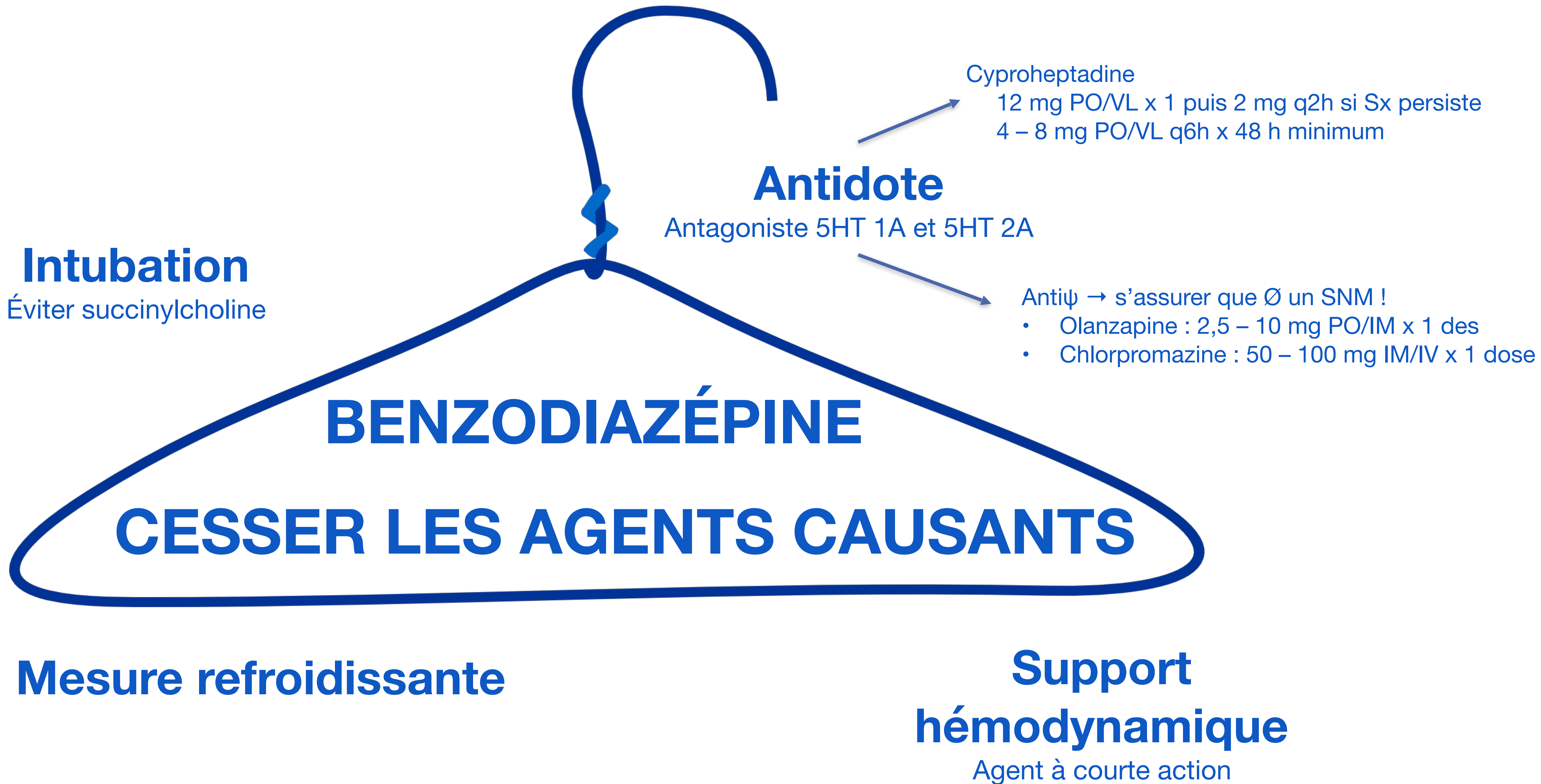


Donald Trump



Voldemort







# Sévère

IET

Curare PRN

Antagoniste  
5HT

Admission  
USI

# Modérée

Antiémétique  
non pro-5HT

Considérer  
antagoniste  
5HT

# Légère

Cesser les  
agents  
causants

Tx  
support

Benzo

Observer  
12 – 24 h



## Plan de la présentation

- La toxicité sérotoninergique (TS)
- Médicaments causants potentiels
- Traitement
- **CAS CLINIQUE**
- Conclusion





# Cas M. Prix Nobel

Code Bleu à l'entrée principale de l'hôpital

H 41 ans avec convulsions

- SV → TA 146/101 FC 120
- T 38,1 °C R
- Incontinence ⊕
- DA non disponible

Reçoit

- Midazolam 10 mg IM
- Lorazepam 4 mg IV x 2
- PHN 1250 mg IV x 1
- ISR Propofol 120 mg + Rocuronium 80 mg
- Perfusion Propofol / Fentanyl post-IET

Hx intoxication ?

- Message suicidaire sur son cellulaire ?

Scan SNC ⊖

EEG n

Évaluation en neuro

- Mvts asynchrones, irréguliers, myoclonies / ↑ clonies avec stimulation, hyperréflexie

Rx du domicile

- Gabapentin 300 mg BID
- Esomeprazole 40 mg BID
- Mirtazapine 45 mg HS
- Quetiapine XR 300 mg HS
- Levetiracetam 750 mg BID
- Codeine Contin 50 mg BID
- Hydroxyzine 25 mg HS

Labo

- Creat 85 Na<sup>141</sup> Cl 104 K 3,4 PO<sub>4</sub> 0,85
- Lactate 4
- Bilan intox

- Cocaïne urinaire +
- ETOH ⊖



Mcn	Médicament
↓ dégradation 5HT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMAO : phénelzine, tranylcypromine &gt; moclobémide &gt;&gt; selegiline, rasagiline</li> <li>• Antibiotique : Linézolide, telizolide</li> <li>• Autres : bleu de méthylène, procarbazine, rue de Syrie</li> </ul>
↓ recapture 5HT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidépresseur <ul style="list-style-type: none"> <li>• ISRS : paroxétine &gt; fluoxétine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, sertraline</li> <li>• ISRN : venlafaxine, duloxétine</li> <li>• ATC : clomipramine &gt; imipramine &gt; amytriptiline</li> <li>• Millepertuis</li> </ul> </li> <li>• Opioïde / relaxant musculaire : mépéridine, tramadol &gt; fentanyl, méthadone &gt; dextrométhorphan, buprenorphine (?), tapentadol, cyclobenzaprine</li> <li>• Antiépileptique : acide valproïque, carbamazépine</li> <li>• Antiémétiques : ondansétron (??), granisétron (??), métoclopramide</li> </ul>
↑ précurseurs 5HT/agoniste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opioïde : Fentanyl (?)</li> <li>• Psychotrope : Tryptophan, lithium</li> <li>• Antimigraigneux : triptan (??), DHE</li> <li>• Drogue : LSD</li> </ul>
↑ relargage 5HT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulant central : amphétamines &gt;&gt;&gt; méthylphénidate</li> <li>• Drogue : Ecstasy, cocaïne</li> <li>• Anorexiant : fenfluramine, dexfluramine et phentermine</li> </ul>
Inhibiteur CYP 2D6 / 3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotique : Erythromycine, ciprofloxacine</li> <li>• Antifongique : Fluconazole, itraconazole, voriconazole</li> <li>• Antirétroviraux : Ritonavir</li> <li>• Antiarythmique : Amiodarone, diltiazem et verapamil</li> </ul>

Crit Care Nurse 2017;37(1):49-54  
 Crit Care Med 2012;40(9):2662-2670  
 N Eng J Med 2005;352:1112-20  
 Cleve Clin J Med 2016;83(11):810-817  
 Ann Clin Psychiatry 2012;24(4):310-8  
 Am Fam Physician 2010;81(9):1139-1142  
 Emerg Med Clin N Am 2013;31:1035-1044  
 Anesthesiology 2011;115:1291-8



# Symptômes

Sévérité	Atteinte Neuromusculaire	Altération état conscience	Dysfonction autonome
Légère	Hyperréflexie Tremblement Myoclonus	Anxiété Akathisie/Agitation Insomnie	Diaphorèse Mydriase Tachycardie
Modérée	Clonus spontané ou inducible	Agitation	Hypertension Hyperthermie (< 40°C) Atteinte GI -N°,V°,D° -Bruits GI
Sévère	Rigidité Détresse respiratoire Convulsions tonico-clonique	Confusion Delirium Coma	Hyperthermie severe (≥ 40°C) Pression artérielle labile
Rhabdomyolyse, myoglobulinurie, acidose métabolique (lactique), CIVD, atteintes multi-organiques et ultimement le décès			



# Cas M. Prix Nobel

Code Bleu à l'entrée principale de l'hôpital

H 41 ans avec convulsions

- SV → TA 146/101 FC 120
- T 38,1 °C R
- Incontinence ⊕
- DA non disponible

Rx du domicile

- Gabapentin 300 mg BID
- Esomeprazole 40 mg BID
- Mirtazapine 45 mg HS
- Quetiapine XR 300 mg HS
- Levetiracetam 750 mg BID
- Codeine Contin 50 mg BID
- Hydroxyzine 25 mg HS

Reçoit

- Midazolam 10 mg IM
- Lorazepam 4 mg IV x 2

Ce patient est à risque de

- A. Syndrome sérotoninergique car j'ai un œil de lynx
- B. Syndrome neuroleptique malin car j'ai un œil de faucon
- C. Syndrome sérotoninergique car c'est le titre de la conférence
- D. Syndrome neuroleptique malin car c'est un piège
- E. Décéder

K 3,4



# Cas M. Prix Nobel

Qu'est-ce qu'on fait ?

- A. Cesse métopropramide PRN selon résidus gastriques, perfusion + bolus de fentanyl, on ne reprend pas la cocaïne et une réévaluation de son traitement antidépresseur s'impose,
- B. Débute Cyproheptadine 12 mg V/L x 1 dose stat puis 2mg q2h si Sx persiste
  - Puis 4 – 8 mg PO/VL q6h x 48 h minimum
- C. Rien, je ne crois pas au SS.



# Cas M. Prix Nobel

- Dès le lendemain, le pt s'améliore
- Extubé 48 hrs post-début de cyproheptadine
  - Mentionne avoir avalé 1 g de cocaïne avant de regretter son geste et venir à l'hôpital pour de l'aide
- Congé des soins intensifs le lendemain de l'extubation sans aucune séquelle de l'épisode



# Cas clinique Mme TS

Femme 67 ans

ATCD

- HTA / DLP / DB2
- HypoT4
- Dépression
- Anxiété
- Parkinson

Rx ↑ sertraline à 125 mg HS

Quelle est la charge 5HT au dossier ?

Profil

- Pravastatine 40 mg HS
- Ramipril 10 mg DIE
- HCTZ 25 mg DIE
- Clomipramine 25mg HS
- Sertraline 100 mg HS
- Aripiprazole 10 mg DIE
- Quétiapine 25 mg TID PRN
- Lorazepam 1mg souper – 1 mg HS rég
- Levodopa/carbidopa 100/25 mg 2 co QID
- Metformin 500 mg BID
- Levothyroxine 100 mcg DIE



# Cas clinique Mme TS

## Charge 5HT au dossier ?

- Combien de RX ?
  - incluant les sources cachées
- Mécanisme d'action additif ?
- Prise depuis combien de temps ?
  - Dose stable ?
  - Changement de doses récents ?
  - Ajout d'un nouveau Rx pro-5HT?
- Sont-ils tous nécessaire ?
- Interactions présentes ?

## Profil

- Pravastatine 40 mg HS
- Ramipril 10 mg DIE
- HCTZ 25 mg DIE
- Clomipramine 25mg HS
- Sertraline 100 mg HS
- Aripiprazole 10 mg DIE
- Quétiapine 25 mg TID PRN
- Lorazepam 1mg souper – 1 mg HS rég
- Levodopa/carbidopa 100/25 mg 2 co QID
- Metformin 500 mg BID
- Levothyroxine 100 mcg DIE



- Continuum de toxicité à la 5HT !
  - Toxicité légère – modérée plus fréquente qu'on pense !
- Toxicité 5HT : DDx et non Dx exclusion !
- Éviter les sources cachées et les interactions !





# Questions?



Lord Voldemort

- evil
- is a racist
- has followers (death eaters)
- wants to take over
- is ugly

Trump

- evil
- is a racist
- has followers (supporters)
- wants to take over
- is ugly



# Références

- Birmes P, Coppin D, Schmitt L et Lauque D. Serotonin syndrome : a brief review. CMAJ 2003;168(1):1439.
- Boyer EW et Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20
- Wang RZ, Vashistha V, Kaur S et Houchens NW. Serotonin syndrome : Preventing, recognizing and treating it. Cleve Clin J Med 2016;83(11):810-817.
- Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal T. Overview of serotonin syndrome. Ann Clin Psychiatry 2012;24(4):310-8.
- Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Needham DM. Treatment of four psychiatric emergencies in the intensive care unit. Crit Care Med 2012;40(9):2662-2670.
- Buckley NA, Dawson AH et Isbister GK. Serotonin Syndrome . BMJ 2014;348:g1626
- Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, diagnosis and management of serotonin syndrome. Am Fam Physician 2010;81(9):1139-1142
- Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome : a contrast of causes, diagnoses and management. Ann Clin Psychiatry 2012;24(2):155-62
- Rehman T, deBoisblanc BP. Persistent fever in the ICU. Chest 2014;145(1):158-165
- Paden MS, Franjic L and Halcomb SE. Hyperthermia caused by drug interactions and adverse reactions. Emerg Med Clin N Am 2013;31:1035-1044
- Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. Critical Care Nurse 2017;37(1):49-54
- Hillman AD, Witenko CJ, Sultan SM et Gala G. Serotonin syndrome caused by fentanyl and methadone in a burn injury. Pharmacotherapy 2015;35(1):112-117
- Sauf avis contraires, toutes les images proviennent de <https://pixabay.com>



# Références

- Gillman PK. CNS toxicity involving methylene blue : the exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity. *J Psychopharmacol* 2011;25(3):429-36.
- Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: Opioid association with serotonin syndrome – implications for the practitioners. *Anesthesiology* 2011;115:1291-8
- Jhun P, Bright A et Herbert M. Serotonin syndrome and opioids – what’s the deal ? *Ann Emerg Med* 2015;65:434-435.
- Greenier E, Lukyanova V et Reede L. Serotonin syndrome : Fentanyl and selective serotonin reuptake inhibitor interactions. *AANA Journal* 2014;82(5):340-345
- Woytowish MR, Maynor LM. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother* 2013;47:388-97
- Ramsey TD, Lau TY, Enson MHH. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid : a critical review and practical management approach. *Ann Pharmacother* 2013;47:543-60
- Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertra- line and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006;26:269-76.  
doi: 10.1592/phco.26.2.269
- Butterfield JM, Lawrence KR, Reisman A, Huang DB, Thompson CA, Lodise TP. Comparison of serotonin toxicity with concomitant use of either linezolid or comparators and serotonergic agents: an analysis of phase III and IV randomized clinical trial data. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:494-502. doi: 10.1093/jac/dkr467
- Go AC, Golightly LK, Barber GR, Barron MA. Linezolid interaction with serotonin reuptake inhibitors: report of two cases and incidence assessment. *Drug Metabol Drug Interact* 2010;25:41-7.  
doi: 10.1515/DMDI.2010.001
- Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006;43:180-7. doi: 10.1086/504809



# Références

- Sutton J, Som S. Linezolid-induced serotonin toxicity in a patient not taking monoamine oxidase inhibitors or serotonin receptor antagonists. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2016;29(2):214-215.
- Samartzis L, Savvari P, Kontogiannis S, Dimopoulos S. Linezolid is associated with serotonin syndrome in a patient receiving amitriptyline and fentanyl : a case report and review of the literature. *Case Rep Psychiatry* 2013 [epub 2013 Mar 4]
- Deardorff OG, Khan T, Kulkarni G, Doisy R, Loehr C. Serotonin syndrome Prophylactic treatment with cyproheptadine. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016;18(4).
- Quinn DK, Stern TA. Linezolid and serotonin syndrome. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11(6):353-6
- Guilman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Brit J Anesth* 2005;95(4):434-41.
- Barann M, Stamer UM, Lyutenska M, Stüber F, Bönisch H et Urban B. Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2015;388(1):43-9.
- Hencken LH, To L, Ly N et Morgan JA. Serotonin syndrome following methylene blue administration for vasoplegic syndrome. *J Card Surg* 2016;31:208-210.
- Kapadia K, Cheung F, Lee W, Thalappillil, Florence FB. Methylene blue causing serotonin syndrome following cystocele repair. *Urology Case Reports* 2016;9:15-17
- Nicolaou G, Lee D. Methylene blue-induced serotonin syndrome presenting with ocular clonus and failure of emergence from general anesthesia. *Can J Anesth* 2016;63:896-897.
- Top WM, Gillman PK, de Langen CJ, Kooy A. fatal methylene blue associated serotonin toxicity. *Neth J Med* 2014;72(3):179-81.
- Bezchlibnyk KZ et coll. *Clinical handbook of psychotropic drugs.* 20th ed.
- Gillman PK. Triptans, serotonin agonists and serotonin syndrome (serotonin toxicity) : a review. *Headache* 2010;50:264-272
- Napoletano F, Lionetto L et Martelletti P. Sumatriptan in clinical practice : effectiveness in migraine and the problem of psychiatric comorbidity. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(3):303-305.
- Tfelt-Hansen PC. Does sumatriptan cross the blood-brain barrier in animals and man ? *J Headache Pain* 2010;11:5-12.
- Orlova Y, Rizzoli, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. *JAMA Neurology* 2018 Feb 26 [Epub ahead of print] doi:10.1001/jamaneurol.2017.5144



# Références

- Rojas-Fernandez CH. Can 5-HT<sub>3</sub> antagonists really contribute to serotonin toxicity ? A call for clarity and pharmacological law and order. *Drugs – Real World Outcomes* 2014;1:3-5
- Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT<sub>3</sub> antagonist agent. *Psychosomatics* 2001;42:258-260.
- Gollapudy S, Kumar V, Dhamee MS. A case of serotonin syndrome precipitated by fentanyl and ondansetron in a patient receiving paroxetine, duloxetine and bupropion. *J Clin Anesth* 2012;24(3):251-2.
- Anon, Summary safety review-serotonin blocking drugs (serotonin antagonists) Aloxi (palonosetron), Anzemet (dolasetron), Kytril (granisetron) and generics, and Zofran (ondansetron) and generics-Serotonin Syndrome. Health Canada 2014 May 14 [En ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/serotonin-fra.php> (consulté le 2018-04-05).
- Novartis. Monographie de produit – Zofran (Ondansetron). Dorval, Qc. 2015-07-14
- Altman CS, Jahangiri MF. Serotonin syndrome in the perioperative period. *Anesth Analg* 2010;110:526-8.
- Rosebaum HK, Gillman PK. Patient safety and methylene blue-associated severe serotonin toxicity. *A A Case Rep* 2016;7(1):1
- Dubé, PA. Présence de lévamisole chez les utilisateurs de cocaïne. *Bulletin d'information toxicologique* 2011-10-11. [En ligne] <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/presence-de-levamisole-chez-les-utilisateurs-de-cocaine> (consulté le 2018-04-05).
- Dubé PA. Agranulocytose induite par la consommation de cocaïne contaminée au lévamisole. Institut national de santé publique du Québec 2010-04-07; [En ligne]. [http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1074\\_AgranulocytoseCocaineContaminee.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1074_AgranulocytoseCocaineContaminee.pdf) (consulté le 2018-04-05).
- Fischbach P. The role of illicit drug use in sudden death in the young. *Cardiol* 2017 Jan;27(S1):S75-S79
- Kersten BP, McLaughlin ME. Toxicology and management of novel psychoactive drugs. *J Pharm Pract* 2015 Feb;28(1):50-65.
- Pedavally S, Fugate JE et Rabinstein AA. Serotonin syndrome in the intensive care unit : clinical presentation and precipitating medications. *Neurocrit Care* 2014;21:108-113
- Van Ewijk CA, Jacobs GE et Girbes ARJ. Unsuspected serotonin toxicity in the ICU. *Ann Intensive Care* 2016;6:85: