

METHADONE ET SYNDROME SEROTONINERGIQUE

METHADONE :

Morphinomimétique synthétique, agoniste des récepteurs MU, DELTA et KAPPA ; antagoniste des récepteurs NMDA ; inhibiteur de recapture de la sérotonine

MÉCANISMES DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE : hyperstimulation des récepteurs de la sérotonine souvent due à l'association de deux médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique ou à un surdosage, une intoxication par un médicament pro sérotoninergique

DÉFINITION :

4 symptômes majeurs ou 3 majeurs + 2 mineurs et en l'absence d'introduction récente de neuroleptique ou d'augmentation de posologie de neuroleptique antérieurement prescrit (car il existe de similitudes avec le syndrome malin)

- Signes psychiques : modification de l'état psychique, agitation ou instabilité psychomotrice, confusion, hypomanie, coma
- Signes neurologiques : myoclonies, hypertonie, tremblements, réflexes vifs, rigidité, troubles de la coordination, épilepsie
- Signes neurovégétatifs : hypotension ou hypertension artérielle, tachycardie, troubles de la température (hyperthermie), hypersudation, frissons
- Signes digestifs : diarrhées
- Rhabdomyolyse
- Insuffisance rénale

Critères diagnostics (d'après Ramdoski et al.).

1. Apparition, suite à l'ajout ou l'augmentation d'un agent sérotoninergique, d'au moins 4 de ces symptômes majeurs (ou 3 majeurs et 2 mineurs)

Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
<i>État mental</i>	
Trouble de la conscience	Agitation
Humeur élevée	Insomnie
Trouble de la vigilance/Coma	
<i>Symptômes neurologiques</i>	
Myoclonies	Ataxie
Tremblements	Mydriase
Frissons	Akathisie
Rigidité	
Hyperréflexie	
<i>Symptômes végétatifs</i>	
Fièvre	Tachycardie
Sueur	Tachypnée/dyspnée
	Diarrhées
	Hyper/hypotension
2. Les éléments cliniques présentés ne sont pas antérieurs à la mise en place de la substance sérotoninergique	
3. Les autres étiologies (ex. : infectieuses, métaboliques, endocrines) ont été exclues	
4. Ces éléments ne sont pas en lien avec un traitement par neuroleptique	

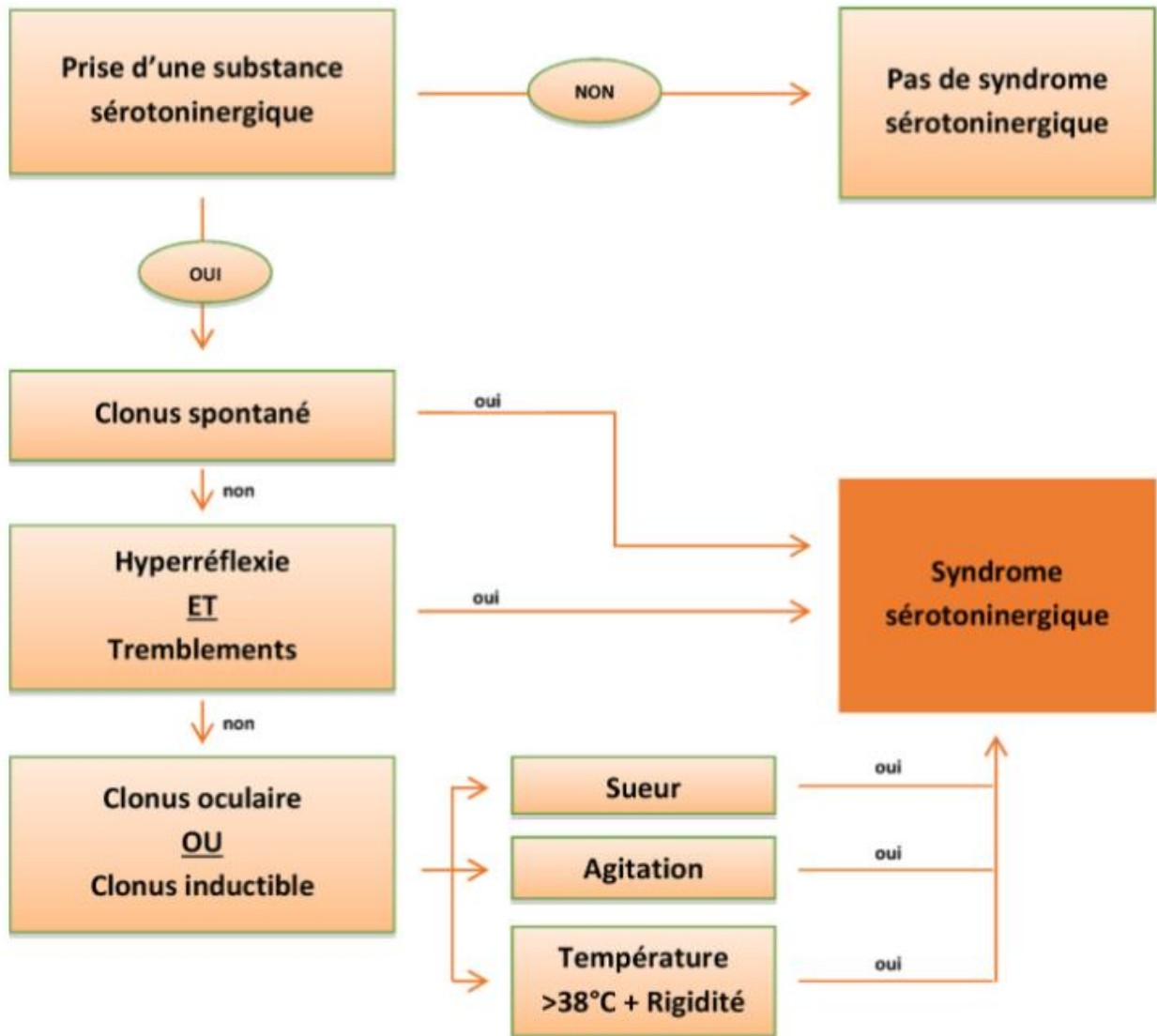


Fig. 1. Algorithme de décision d'après les critères de toxicité sérotoninergique de Hunter.

LES SYMPTÔMES nécessitent parfois une hospitalisation et peuvent évoluer de façon subaigüe => surveillance de 24h

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

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

LE TRAITEMENT CURATIF : TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Arrêt des traitements sérotoninergique est impératif.
- Réévaluation de l'association METHADONE/antidépresseur, METHADONE/Triptan++
- Appel centre anti poison +++ et réanimateur : L'antidote spécifique est la cyproheptadine (antihistaminique H1 et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A et 2C) recommandée dans les formes graves
- Sédation par BZD, IOT si besoin
- La prescription éventuelle de Propanolol et/ou d'une benzodiazépine
- AINS et paracétamol : inefficaces, hépatotoxique/néphrotoxique

Éviter, en cas de fièvre spécifique

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

- Refroidissement externe
- Anti convulsivant si besoin
- Si coma ou défaillance sévère IOT et ventilation mécanique

TRAITEMENT PRÉVENTIF :

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

- Adapter les posologies lors d'une co-prescription METHADONE/Antidépresseur METHADONE/Triptan et TRAMADOL
- Il est déconseillé d'associer des médicaments sérotoninergiques Liste
- Il est conseillé la prudence chez les patients sur-utilisateurs de triptans

Liste :

IRS	Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxétine, sertraline...)
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine...)
Antidépresseurs imipraminiques	clomipramine, amitriptyline, imipramine...
Autres antidépresseurs	miansérine, mirtazapine, reboxétine, trazodone,
Agonistes sérotoninergiques	Triptans Dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine) ...
Autres agents sérotoninergiques	Certains opioïdes : tramadol, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, codéine, méthadone Substances illicites (cocaïne) Metoclopramide, Lévodopa, linezolid (antibiotique), lithium, carbamazépine, valproate, Bleu de méthylène Millepertuis Ginseng ...

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

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

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

Les références :

*Syndrome Sérotoninergique

Orphanet Urgences

http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeSero-toninergique_FR_fr_EMG_ORPHA43116.pdf

Jurek L, Nourredine M, Megarbane B, d'Amato T, Dorey JM, Rolland B. Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature [The serotonin syndrome: An updated literature review]. Rev Med Interne. 2019 Feb;40(2):98-104. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.08.010. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30243558.

Accord du Pr Megerbane , chef de service de la réanimation toxicologique du CHU Lariboisière

Janvier 2024

Dr Gwladys Fontaine

Dr Karima Mezaïb