

## Cas clinique

### Un cas fatal de syndrome sérotoninergique induit par la consommation d'Ecstasy

Stilmant AC (1), Zhu L (2), Gorur Y (3), Gorur B (4), Yerna M (1), Ali D (1)

(1) Services des Urgences, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(2) Services des Urgences, CHU Liège, Belgique.

(3) Services de Radiologie, Clinique André Renard, Herstal, Belgique.

(4) Services des Urgences, Clinique André Renard, Herstal, Belgique.

#### Résumé

La consommation d'amphétamines et de ses dérivés tels que l'ecstasy peut être responsable d'un syndrome toxique sérotoninergique, effet indésirable peu fréquent mais potentiellement redoutable. Bien que la plupart des cas rapportés évoluent spontanément favorablement, dans de rares cas, de graves complications peuvent survenir pouvant mener jusqu'au décès du patient. Nous rapportons le cas d'un homme de 27 ans, admis dans notre service des urgences pour altération de l'état de conscience avec hyperthermie à 42°C après consommation de drogues illicites. Le patient a développé une défaillance multiviscérale sévère ainsi qu'une coagulopathie intravasculaire disséminée malgré une prise en charge maximaliste centrée sur le refroidissement et le traitement supportif multi organique. Le patient est décédé quelques heures après son admission. Le diagnostic du syndrome sérotoninergique est essentiellement basé sur l'anamnèse et l'examen clinique. La prise en charge comprend l'arrêt du toxique, le traitement des symptômes et le support des potentielles défaillances organiques.

Mots-clés : Ecstasy - Syndrome toxique sérotoninergique - Hyperthermie - Défaillance multiviscérale

#### Abstract

##### *Fatal serotonin syndrome induced by Ecstasy consumption*

The use of amphetamines and amphetamine derivatives such as ecstasy can cause serotonin toxic syndrome, an uncommon but potentially serious adverse effect. Although most of the reported cases evolve spontaneously and favourably, in rare cases, serious complications can occur leading to the death of the patient. We report the case of a 27-year-old man admitted to our emergency department for altered consciousness with hyperthermia at 42°C after illicit drug use. The patient developed severe multivisceral failure and disseminated intravascular coagulopathy despite maximalist management focused on cooling and multiorgan supportive therapy. The patient died within hours of admission. The diagnosis is essentially based on the

patient history and clinical examination. The first treatment is to stop the toxic and then, to treat the symptoms and support possible organ failures

Keywords: Ecstasy - Serotonin toxic syndrome - Hyperthermia - Multivisceral failure

## Introduction

L'utilisation des substances psychoactives à visée récréative est globalement en augmentation dans le monde et en Europe. Parmi celles-ci, la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA), aussi communément appelée ecstasy, est particulièrement prisée par les adolescents et les jeunes de moins de 25 ans (1). Sa première synthèse a été réalisée en 1912. Cette drogue a ensuite été utilisée dans les années 1920 principalement comme agent anorexigène et, par la suite, a connu une brève utilisation en psychiatrie. L'utilisation médicale de la MDMA a cependant été interrompue rapidement au vu des nombreux effets secondaires de la molécule. Par la suite, elle connaît un intérêt croissant dans les années 1990 comme drogue psychoactive, utilisée surtout dans les soirées festives type «rave party». A l'heure actuelle, elle est largement répandue, surtout dans la population jeune.

Les effets psychotropes de l'ecstasy sont principalement induits par son action sérotoninergique. En cas de surdosage, l'activité excessive du système de neurotransmission de la sérotonine peut engendrer un syndrome sérotoninergique. Il peut être d'intensité légère, modérée ou sévère, avec mise en jeu du pronostic vital.

Nous rapportons un cas grave de syndrome toxique sérotoninergique survenu dans les suites de l'ingestion de drogues illicites. Ce cas illustre la potentielle dangerosité de la prise de telles substances lors de certaines soirées.

## Cas clinique

Un homme de 27 ans est admis aux urgences pour altération de l'état de conscience persistante après la survenue d'une crise convulsive. A l'hétéro-anamnèse obtenue auprès d'un ami à distance de son admission, le patient aurait ingéré quatre comprimés de MDMA, (ecstasy) et des boissons alcoolisées dans une boîte de nuit.

De ses antécédents connus, on retient une notion d'épilepsie traitée par topiramate (Topamax®).

À l'admission aux urgences, on objective une altération de l'état de conscience avec un Glasgow Coma Score à 3/15 et des pupilles en mydriase réactive bilatéralement. La température corporelle est de 42°C. La fréquence cardiaque est de 140 battements par minute. La pression artérielle systolique est augmentée à 160 mmHg. La saturation en oxygène est à 90 % à l'air ambiant.

Afin de sécuriser les voies aériennes, une intubation endotrachéale est réalisée et le patient est soumis à une sédation et à une ventilation mécanique.

La biologie sanguine révèle une insuffisance rénale avec une créatinine élevée à 2,46 mg/dL (norme < 0,70 mg/dl), un bilan de coagulation altéré avec un Quick à 50 %, une thrombopénie à 47.000/mm<sup>3</sup> (norme > 150.000/mm<sup>3</sup>), une créatinine kinase augmentée à 457 U/L (norme < 170 U/L) ainsi que des transaminases ASAT à 770 U/L (norme < 35 U/L) et ALAT à 143 U/L (norme < 35 U/L).

Une analyse toxicologique sanguine et urinaire est demandée. La gazométrie artérielle montre une acidose métabolique (pH à 7,10) avec une lactatémie majorée à 5,3 mmol/L (norme < 2 mmol/L), une concentration en ions bicarbonates diminuée à 13 mmol/L (norme > 22 mmol/L). L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale à 140/min et un intervalle QT dans les normes.

À ce stade, plusieurs hypothèses diagnostiques sont évoquées : un état de mal épileptique, une infection du système nerveux central, un sepsis sévère avec début de défaillance multiorganique, un syndrome sérotoninergique, adrénnergique ou anticholinergique.

Devant ce tableau clinique, une thérapie par refroidissement externe («Cold Packs», serviettes humidifiées) et interne (antipyrétique par voie intraveineuse, perfusion froide, hyperhydratation), une sédation par midazolam, une curarisation par cisatracurium et une antibiothérapie empirique par ceftriaxone et amikacine sont initiées aux urgences.

Les examens complémentaires suivants sont réalisés : une analyse de liquide céphalorachidien (LCR) qui se révélera normale; un scanner du corps entier ne mettant pas en évidence de processus infectieux; une toxicologie urinaire détectant la présence d'amphétamines et de cocaïne. Une échographie cardiaque transthoracique met en évidence une hypokinésie diffuse avec une altération sévère de la fraction d'éjection du ventricule gauche estimée à 20 %.

Ces différents résultats, combinés à la présentation clinique du patient, ont permis de poser le diagnostic de syndrome sérotoninergique survenu dans le décours de la consommation de drogues psychostimulantes.

Le patient est ensuite transféré en unité de soins intensifs où le traitement comprendra la poursuite de la ventilation mécanique, de la sédation et de la curarisation, un refroidissement interne par perfusion froide, une hyperhydratation, l'administration de dantrolène, une épuration extra-rénale, un support vasopresseur par norépinéphrine et inotrope par dobutamine.

Quelques heures après son admission en réanimation, le patient développe :

- Un tableau clinique de coagulation intravasculaire disséminée avec une épistaxis, des saignements aux points d'insertions des cathéters et des pétéchies au niveau du tronc.
- Une hyperthermie réfractaire à 43°C malgré les mesures actives de refroidissement.
- Un état de choc cardiogénique réfractaire avec une hypotension systolique à 60 mmHg malgré les analeptiques.
- Une hypoglycémie réfractaire à 30 mg/dL malgré une perfusion continue de solution glucosée à 30 %.

Ce tableau clinique abrupt suggère un syndrome sérotoninergique toxique sévère avec une défaillance multiviscérale et une coagulation intravasculaire disséminée. Il conduira au décès du patient six heures après son admission à l'hôpital.

## Discussion

Nous avons rapporté le cas d'un syndrome toxique sérotoninergique (STS) sévère survenu dans le décours d'ingestion de drogue psychostimulante.

Le STS est un ensemble de symptômes résultant d'une activité sérotoninergique trop importante. Ce syndrome toxique (toxidrome) peut, en effet, être déclenché par l'introduction ou la majoration d'un traitement sérotoninergique ou, le plus souvent, par l'association de plusieurs traitements ayant une action sérotoninergique. Parmi les agents sérotoninergiques, on retrouve les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les antidépresseurs tricycliques, les opiacés, le lithium, mais aussi les drogues à visée récréative telles que la cocaïne, les amphétamines et dérivés dont le MDMA (ecstasy). Le STS est, cependant, plus rarement retrouvé dans le décours d'une consommation en substances psychostimulantes (1, 2).

Il existe plusieurs mécanismes par lesquels un agent peut induire une action sérotoninergique (3) : (a) une augmentation de la concentration en précurseurs de la sérotonine; (b) une augmentation de la libération de la sérotonine; (c) une diminution de la recapture de la sérotonine; (d) une diminution de la métabolisation de la sérotonine; et (e) une action agoniste des récepteurs sérotoninergiques (5-HT) (Tableau I). La combinaison de médicaments agissant sur le système sérotoninergique via des mécanismes complémentaires peut exposer à un risque accru, par exemple, l'association d'une molécule qui stimule la libération de sérotonine (comme le tramadol, largement prescrit comme antidouleur) et d'un médicament qui bloque sa recapture neuronale (comme les ISRS, antidépresseurs parmi les plus prescrits) (4). Une autre situation à risque peut résulter d'une interaction médicamenteuse avec l'ajout d'un médicament qui inhibe le métabolisme d'une molécule activant le système sérotoninergique (5).

Peu de données existent sur la prévalence de la survenue de ce syndrome.

Il est généralement composé d'une triade symptomatique comportant une modification de l'état mental (agitation, confusion, convulsions, angoisse, coma), une altération neuromusculaire (tremblements, myoclonies, hypertonie) et une instabilité du système nerveux autonome (tachycardie, tachypnée, hypertension, hypotension, hyperthermie, diarrhée) (6, 7) (**Tableau II**). Tous les versants ne sont pas systématiquement présents. Le toxidrome doit, cependant, être évoqué devant la présence de plusieurs symptômes suggestifs et la notion de prise de médicaments ou toxiques ayant une action sérotoninergique (8, 9).

Ce syndrome peut, dès lors, passer facilement inaperçu ou être confondu étant donné la grande variété et non spécificité des symptômes, ce qui peut retarder la prise en charge. Des algorithmes ont été proposés pour l'établissement du diagnostic par Boyer et Shannon et sont associés à une sensibilité de 84 % et une spécificité de 97 % (6).

Le diagnostic doit être évoqué sur base de l'examen clinique et de l'anamnèse. Les examens complémentaires (électrocardiogramme, biologie, toxicologie) permettent d'orienter le diagnostic. Ce dernier ne doit être affirmé qu'après avoir éliminé une pathologie infectieuse, neurologique ou métabolique. Les diagnostics différentiels incluent le syndrome anticholinergique, le syndrome adrénérgique, l'hyperthermie maligne, le syndrome de sevrage alcoolique et le syndrome malin des neuroleptiques (10, 11).

Le traitement consiste, dans un premier temps, en l'arrêt de l'agent causal, ce qui sera souvent suffisant pour les symptômes légers qui disparaîtront dans les 24 à 72 heures. Par la suite, la prise en charge est essentiellement symptomatique et supportive. Une hospitalisation est conseillée avec surveillance des constantes vitales, de la fonction rénale, des électrolytes et de l'équilibre hydrique. Les benzodiazépines jouent un rôle important dans le contrôle de l'agitation et des convulsions, mais aussi de l'hyperthermie et de l'hypertension (favorisées notamment par l'agitation). En cas de symptômes trop sévères, une sédation avec curarisation sous intubation peut être nécessaire.

L'hypertension artérielle devrait être traitée avec des médicaments à courte durée d'action au vu de l'instabilité hémodynamique pouvant évoluer rapidement vers une hypotension et un choc. L'hypotension, quant à elle, est traitée par hydratation et traitement vasopresseur. L'établissement d'un bilan hydrique est important au vu des sudations pouvant être importantes chez ces patients en hyperthermie.

Le dantrolène (Dantrium®) a une action contre l'hyperthermie et l'hyperactivité musculaire dans le cadre du traitement du syndrome d'hyperthermie maligne et du syndrome malin des neuroleptiques mais n'a pas démontré son efficacité dans le syndrome sérotoninergique. De même, l'efficacité d'un traitement par cyproheptadine (Periactin®), antagoniste de la sérotonine, est toujours en cours d'étude, mais ce médicament a été retiré du marché (12).

L'évolution est favorable dans 60 % des cas en quelques jours après l'arrêt de la substance incriminée. Mais, dans de rares cas (40 %) comme illustré ici, un syndrome sérotoninergique toxique sévère peut survenir (12, 13).

Dans les cas graves, un delirium, une rigidité musculaire et une hyperthermie supérieure à 41°C sont souvent présents associés à une hypertension artérielle et une tachycardie. La situation peut rapidement évoluer vers un état de choc avec une défaillance multiviscérale. Celle-ci se manifeste biologiquement par une coagulation intravasculaire disséminée, une acidose métabolique, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë. La mortalité est de 2 à 12 % dans ces cas-là (14).

Dans notre cas, la présentation du syndrome toxique sérotoninergique induit par la prise d'amphétamine et de cocaïne était d'emblée très sévère dès son admission aux urgences. Les amphétamines et l'ecstasy possèdent une activité sympathomimétique conduisant à une libération majeure de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine au niveau du système nerveux centrale et autonome. Ces drogues ont un effet également délétère sur le système cardiovasculaire pouvant expliquer la survenue d'une cardiomyopathie adrénergique avec un état de choc cardiogénique réfractaire.

### **Conclusion**

Le syndrome toxique sérotoninergique est un effet indésirable, potentiellement mortel, résultant de la prise de substances à action sérotoninergique dont font partie les drogues psychostimulantes telles que la cocaïne et les amphétamines.

La présentation clinique est variable et souvent aspécifique rendant le diagnostic parfois difficile, d'autant plus qu'il reste-méconnu par les praticiens.

La sensibilisation des professionnels de la santé à la reconnaissance des manifestations du syndrome sérotoninergique est certes un défi. Elle est, cependant, très importante afin d'intervenir rapidement et précocement chez ces patients souvent jeunes et ainsi tenter d'éviter l'issue fatale, comme nous l'avons malheureusement illustré dans notre cas.

### **Implication clinique**

- Le syndrome sérotoninergique regroupe un ensemble de symptômes hétéroclites qui ne sont jamais tous présents. Le diagnostic n'est donc pas toujours évident à poser et on peut aisément passer à côté lorsqu'il n'est pas évoqué spécifiquement.

- Le syndrome sérotoninergique se rencontre régulièrement aux urgences à des degrés variables de gravité, depuis le changement de traitements avec effets sérotoninergiques jusqu'à l'intoxication médicamenteuse volontaire en passant par la prise de substance récréatives. Il est donc nécessaire de le connaître pour pouvoir l'évoquer et le traiter de manière adéquate.

- Le diagnostic repose en en grande majorité sur l'anamnèse et l'examen clinique qui doivent donc être soigneux. Les examens paracliniques servent principalement à documenter la gravité du syndrome.

- L'arrêt du/des médicaments incriminés est primordiale dans la prise en charge et peut suffire dans les formes légères. Dans les formes plus graves, une surveillance hospitalière s'impose souvent, parfois une admission aux soins intensifs est nécessaire. Les traitements sont uniquement supportifs. En cas de non diagnostic, la pathologie peut s'aggraver et, dans certains cas, être rapidement fatale. Une prise en charge précoce et ciblée est importante.

### **Bibliographie**

1. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003 27;**168**:1439-42.
2. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007 17;**187**:361-5.
3. Centre anti-poison belge. Le syndrome sérotoninergique. <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/le-syndrome-s-rotoninergique>. Consulté le 15/09/21.
4. Scheen AJ. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liege* 2006; 61:471-82.
5. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M. **Syndrome sérotoninergique induit par une association isoniazide/venlafaxine. *Rev Med Liege* 2011;66 :611-613.**
6. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;**352**:1112-20. Erratum in: *N Engl J Med* 2007;**356**:2437.
7. Jaunay E, Gaillac V, Guelfi JD. Le syndrome sérotoninergique. Quel traitement et quand? *Presse Med* 2001;**30**:1695-700.
8. Spreux-Varoquaux O. Le syndrome ou toxidrome sérotoninergique: étiologie, signes cliniques centraux et périphériques. *L'information psychiatrique* 2013;**89**: 819-34.
9. Wright Talton C. Serotonin syndrome/serotonin toxicity. *Fed Pract* 2020;**37**:452-9.
10. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999;**13**:100-9.
11. Baubet T, Peronne E. Serotonin syndrome: a critical review of the literature. *Rev Med Interne* 1997;**18**:380-7.
12. Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easy avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;**30**:284-7.

13. Montastruc JL, Bagheri H, Senard JM. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. *Lett Pharmacol* 2000;**14**:164-9.
14. Temporelli PL, Boccanelli A, Desideri G, et al. The serotonin syndrome: why should cardiologists be aware and scared of it. *G Ital Cardiol* (Rome) 2015; **16**:34-43.



**Tableau I.** Classification des différentes molécules ayant un effet sérotoninergique selon leur mode d'action.

Action	Médicaments
(a) Augmentation de la concentration en précurseurs de la sérotonine	Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)  Linezolid  Bleu de méthylène
(b) Augmentation de la libération de la sérotonine	Antidépresseurs tricycliques  Amphétamines (MDMA, méthamphétamine,...)  Mirtazapine
(c) Diminution de la recapture de la sérotonine	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)  Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)  Amphétamines et dérivés (MDMA)  Tricycliques  Lithium  Bupropion  Trazodone  Cocaïne  Opiacés  Tramadol  Ethanol  Sibutramine (retirée du marché)  Millepertuis
(d) Diminution de la métabolisation de la sérotonine	L-tryptophane (acide aminé)

(e) Molécules agonistes des récepteurs de la sérotonine(5-HT)	Triptans Mirtazapine
---	-------------------------

**Tableau II.** Symptômes du syndrome sérotoninergique répertoriés selon la gravité du syndrome.

	Légers	Modérés	Sévères
Modification de l'état mental	Changement de l'humeur, céphalées, insomnies	Agitation, akathisie, hypomanie, hypervigilance, logorrhée, hallucinations, confusion, altération de l'état mental	Délire, altération de l'état de conscience, coma, état de mal épileptique
Hyperactivité neuromusculaire	tremblements, hyperréflexie, myoclonies intermittentes des extrémités inférieures, incoordination	Bruxisme, trismus, borborygmes, clonies spontanées et/ou inductibles, clonies oculaires horizontales, frissons	rigidité musculaire pouvant impacter la fonction respiratoire et causer une hypercapnie, clonies prolongées, rhabdomyolyse sévère
Hyperactivité du système nerveux autonome	sueurs, mydriase, tachypnée, tachycardie, diarrhée, nausées	hypertension artérielle, tachycardie, hyperthermie, mydriase, diaphorèse	Hypertension sévère ou, à l'opposé, hypotension menant à un choc, tachycardie, hyperthermie > 41°C
Fonctions organiques			Insuffisance rénale, leucopénie, thrombocytopénie, coagulation intravasculaire disséminée, détresse respiratoire aiguë,

			défaillance multiviscérale
--	--	--	-------------------------------