

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Syndrome sérotoninergique induit par une association isoniazide/venlafaxine

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), M. ANSSEAU (3)

RÉSUMÉ : L'isoniazide est un composant majeur du traitement aigu et préventif de la tuberculose. A côté de son action anti-tuberculeuse, l'isoniazide est un faible inhibiteur de la monoamine oxydase. Par conséquent, l'isoniazide est associé à un risque potentiel d'interaction avec les antidépresseurs. Nous décrivons le cas d'une patiente de 76 ans traitée par venlafaxine pour une dépression majeure et qui a développé un syndrome sérotoninergique après l'introduction d'isoniazide pour une infection tuberculeuse latente.

MOTS-CLÉS : Tuberculose - Dépression - Isoniazide - Venlafaxine - Syndrome sérotoninergique

SEROTONINERGIC SYNDROME INDUCED BY THE COMBINATION
ISONIAZID/VENLAFAXINE

SUMMARY : Isoniazid is a major component of the treatment and prevention of tuberculosis. Besides its antitubercular action, isoniazid is a weak inhibitor of monoamine oxidase. Therefore, a potential risk of interaction with antidepressants exists. We describe the case of a woman treated with venlafaxine for a major depressive episode who developed a serotonin syndrome after introduction of isoniazid for a latent tuberculosis infection.

KEYWORDS : Tuberculosis - Major depression - Isoniazid - Venlafaxine - Serotonin syndrome

INTRODUCTION

L'isoniazide est un composant important du traitement et de la prévention de la tuberculose. C'est aussi le traitement classique de l'infection tuberculeuse latente depuis environ 50 ans (1). L'isoniazide se comporte comme un faible inhibiteur de la monoamine oxydase (2). Par conséquent, il existe un risque d'interaction avec les antidépresseurs, particulièrement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (1, 3). Cependant, peu de données sont disponibles concernant ce risque dans la pratique clinique. Dans cet article, nous décrivons le cas d'une patiente traitée par venlafaxine (Efexor exel®) pour un épisode dépressif majeur, et qui a développé un syndrome sérotoninergique après l'introduction d'isoniazide pour une infection tuberculeuse latente.

CAS CLINIQUE

Madame A. est âgée de 76 ans. Elle a des antécédents de dépression récurrente pour laquelle elle reçoit un traitement associant venlafaxine (Efexor exel®) 150 mg et mirtazapine (Remergon SolTab®) 30 mg depuis plus de 3 ans. Cette thérapie a permis de maintenir la patiente en rémission complète. Madame A. est plutôt en bonne santé. Elle reçoit juste un traitement

local pour un psoriasis. A la suite d'une bronchite assez invalidante traitée par céphalosporine prescrite par le médecin généraliste, elle décide de prendre conseil auprès d'un pneumologue. Ce dernier décide de lui prescrire de l'isoniazide (Nicotibine®) à 300 mg par jour pour une infection tuberculeuse latente. Deux jours après le début du traitement par isoniazide, la patiente commence à se plaindre de dyspnée, de tachycardie, de nervosité excessive et inhabituelle, d'agitation, de tremblements, de dysarthrie, et de frissons. Vivant seule, la patiente présente ces symptômes pendant environ 5 jours avant d'appeler ses enfants. D'emblée, ceux-ci s'inquiètent devant le comportement de leur mère. Ils attribuent les symptômes à une rechute anxio-dépressive. En consultation de psychiatrie, Madame A. présente un tableau clinique assez alarmant. En effet, elle apparaît effrayée, agitée, nerveuse, dyspnéique et transpirante. Elle présente une incoordination motrice. Sa pression artérielle est normale (130/80 mmHg), mais son pouls rapide (110 bpm). La patiente refuse d'emblée l'hospitalisation et décide de retourner à son domicile sous la surveillance de ses enfants. Sur la base de l'hypothèse d'un syndrome sérotoninergique, nous décidons d'arrêter à la fois l'isoniazide et la venlafaxine, et de prescrire de petites doses d'alprazolam (Xanax®) (0,5 mg 4 fois par jour). La mirtazapine est maintenue à la dose de 30 mg. L'intensité du syndrome sérotoninergique diminue progressivement et disparaît complètement au bout de 15 jours. Deux semaines après la disparition complète du syndrome sérotoninergique, la venlafaxine est à nouveau

(1) Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique (3) Chef de Service, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU de Liège.

prescrite en association avec la mirtazapine. La patiente est aujourd'hui euthymique depuis plus de 5 mois.

DISCUSSION

Cette situation clinique tend à confirmer la réalité du risque de syndrome sérotoninergique lorsqu'on associe l'isoniazide à un antidépresseur, et, plus spécifiquement, à la venlafaxine. Ce syndrome sérotoninergique est une réaction médicamenteuse potentiellement mortelle résultant d'une utilisation thérapeutique, d'une intoxication volontaire, ou d'une interaction médicamenteuse (4, 5).

Le diagnostic est essentiellement clinique. En présence d'une médication à action sérotoninergique, on recherchera une série de signes et de symptômes dont le regroupement permettra d'évoquer ce diagnostic. Le syndrome sérotoninergique apparaît, en général, dans les jours qui suivent l'introduction du traitement pro-sérotoninergique, après une augmentation de dose de la médication ou suite à l'ajout d'un autre médicament (6). La prise de produits qualifiés de naturels comme le millepertuis ou le ginseng, ainsi que de drogues illicites comme l'ecstasy ou la cocaïne, peut également être à l'origine de ce syndrome (Tableau I).

En général, les symptômes sont légers à modérés. On observe notamment une augmentation de la fréquence cardiaque, une transpiration profuse, des frissons, des tremblements, de la diarrhée, des myoclonies, une hyperréflexie, une hypertension artérielle, une dilatation des pupilles, une incoordination motrice et une hyperthermie pouvant parfois dépasser les 40° C. Le patient peut aussi être agité et en état d'hypervigilance. Des symptômes plus sévères peuvent apparaître comme un état de mal épileptique, une rhabdomyolyse, un état de choc, une acidose métabolique, un coma, une insuffisance rénale aiguë ou une coagulation intravasculaire disséminée. L'examen neurologique peut mettre en évidence la présence d'un clonus et de réflexes augmentés, surtout au niveau des membres inférieurs. Les symptômes sont souvent regroupés sous forme d'une triade clinique avec des troubles cognitifs et comportementaux, une altération du système autonome et des anomalies au niveau neuromusculaire. En outre, des outils diagnostiques ont été proposés, comme les critères de Hunter associés à une sensibilité de 84% et une spécificité de 97% (Tableau II).

Les manifestations cliniques du syndrome sérotoninergique ne sont pas spécifiques et le diagnostic différentiel n'est pas forcément facile.

TABLEAU I. SITUATIONS POUVANT ÊTRE À L'ORIGINE DU SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Situation	Médications associées
Excès de précurseurs de la sérotonine ou d'agonistes sérotoninergiques	Buspirone, L-DOPA, lithium, LSD, L-tryptophane
Augmentation de la libération de sérotonine	Amphétamines, cocaïne, MDMA (ecstasy), réserpine
Réduction de la recapture de la sérotonine	ISRS, IRSN, tricycliques
Ralentissement du métabolisme de la sérotonine	IMAO

TABLEAU II. SYNDROME SÉROTONINERGIQUE : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Critères de Hunter
Clonus (inductible / spontané / oculaire)
Agitation/ confusion / Apathie
Tremblements / myoclonies
Transpiration
Fièvre
Hyperréflexie
Hypertonie / rigidité

Notamment, en cas d'association d'un antidépresseur avec un neuroleptique, on a de réelles difficultés à faire la différence avec un syndrome malin des neuroleptiques. Le diagnostic différentiel doit également se faire avec une hyperthermie maligne anesthésique ou toxique, ainsi qu'avec des intoxications par des médicaments sympathomimétiques ou anticholinergiques (par exemple, une intoxication aux antidépresseurs tricycliques). Dans les formes légères à modérées, le diagnostic différentiel avec un «syndrome d'arrêt» rencontré lorsque l'on interrompt brutalement certains antidépresseurs comme la paroxétine (Seroxat®), la venlafaxine (Efexor exel®), ou la duloxétine (Cymbalta®) peut se révéler difficile (7). Le syndrome sérotoninergique peut aussi être confondu avec un syndrome de sevrage alcoolique. Dans certains cas, on sera amené à rechercher un agent infectieux ou une affection neurologique.

Le syndrome sérotoninergique est lié à un excès de sérotonine au niveau du système nerveux central. La sérotonine est susceptible de se fixer sur différents types de récepteurs sérotoninergiques. Les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A joueraient un rôle important dans la pathophysiologie du syndrome sérotoninergique. Certains médicaments sont susceptibles de perturber le métabolisme de la sérotonine et d'augmenter sa concentration au niveau de la fente synaptique,

entraînant une saturation des récepteurs. Cependant, d'autres récepteurs comme les récepteurs glutamatergiques NMDA et les récepteurs GABA semblent également jouer un rôle.

Le traitement sera principalement symptomatique. L'arrêt de l'agent responsable est indispensable et souvent suffisant dans les cas légers. Les symptômes s'améliorent progressivement en fonction de la demi-vie d'élimination de l'ISRS. L'agitation peut nécessiter l'adjonction d'une benzodiazépine, idéalement du diazépam (Valium®) qui permettra de prévenir les convulsions et de diminuer la rigidité musculaire. Dans les cas les plus graves et notamment en cas de coma, l'intubation et la ventilation pourront se révéler nécessaires. On peut éventuellement administrer un antagoniste de la sérotonine comme la cyproheptadine (Periactin®). Un antipsychotique atypique comme l'olanzapine (Zyprexa®), qui possède une action antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A}, pourrait aussi avoir un effet thérapeutique.

CONCLUSION

Le syndrome sérotoninergique est la complication la plus sévère d'un traitement par un antidépresseur appartenant à la classe des ISRS ou à celle des IRSN. En effet, ce syndrome a souvent une intensité légère à modérée, mais dans les cas les plus graves, il peut mener au coma, voire au décès. Pourtant, ce diagnostic reste peu connu des cliniciens. Le caractère polymorphe du tableau clinique rend le diagnostic différentiel avec d'autres syndromes particulièrement difficile. Les antidépresseurs agissant sur le système sérotoninergique sont des médicaments très sûrs, bien tolérés et faciles à utiliser. Mais, le sentiment de sécurité associé à leur utilisation ne doit pas faire oublier le risque de syndrome sérotoninergique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lobue P, Menzies D.— Treatment of latent tuberculosis infection : An update. *Respirology*, 2010, **15**, 603-622.
2. Self TH, Chrisman CR, Basiewicz AM, et al.— Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci*, 1999, **317**, 304-311.
3. Judd FK, Mijch AM, Cockram A, et al.— Isoniazid and antidépresseurs : is there cause for concern ? *Int Clin Psychopharmacol*, 1994, **9**, 123-125.
4. Boyer EW, Shannon M.— The serotonin syndrome. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1112-1120.
5. Gilard I, Boland B, Lambert M, et al.— Le syndrome sérotoninergique : à propos d'une observation chez un patient âgé. *Louvain Méd*, 2008, **127**, 131-135.
6. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, et al.— Serotonin syndrome : A brief review. *Can Med Assoc J*, 2003, **168**, 1439-1442.
7. Pitchot W, Scantamburlo G, Pinto E, et al.— Syndrome de discontinuation associé aux antidépresseurs. *Rev Méd Liège*, 2007, **62**, 624-627.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr W. Pitchot, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique