



HAL
open science

Toxicité sérotoninergique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : aspects cliniques et modèle expérimental : exemple du citalopram

Sébastien Beaune

► To cite this version:

Sébastien Beaune. Toxicité sérotoninergique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : aspects cliniques et modèle expérimental : exemple du citalopram. Toxicologie. Université René Descartes - Paris V, 2014. Français. NNT : 2014PA05P611 . tel-01127023

HAL Id: tel-01127023

<https://theses.hal.science/tel-01127023>

Submitted on 6 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris Descartes

Ecole doctorale Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries

Inserm UMR-S 1144, Variabilité de Réponse aux Psychotropes

Toxicité sérotoninergique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine: Aspects cliniques et modèle expérimental : Exemple du citalopram

Par Sébastien Beaune

Thèse de doctorat de Toxicologie

Dirigée par le Professeur Bruno Mégarbane

Présentée et soutenue publiquement le 7 Octobre 2014

Devant un jury composé de :

M. le Professeur Jean-Claude Alvarez, Professeur des Universités, Rapporteur

M. le Professeur Pierre Hausfater, Professeur des Universités, Rapporteur

M. le Professeur Jacques Callebert, Professeur des Universités

M. le Professeur Philippe Hantson, Professeur des Universités

M. le Professeur Luc-Marie Joly, Professeur des Universités

M. le Professeur Bruno Mégarbane, Professeur des Universités, Directeur de thèse

A Philippe et Marie José, mes parents,

A Stéphanie, ma soeur et Clément, mon frère

A Mayliss, ma moitié, celle qui me supporte...et à Hippolyte, ma joie de vivre

Vous m'avez soutenu durant ces quatre années et bien plus encore, Merci.

A Bubulle, qui arrive et que j'attends avec impatience

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bruno Mégarbane

Bruno, Ce serait trop compliqué de te remercier en quelques lignes.

Tu as été présent à toutes les étapes de cette thèse et même avant.

Tu as su me conseiller avec honnêteté et gentillesse.

Tu as toujours pris le temps que tu n'avais pas,

Toujours disponible et à l'écoute, tu m'as soutenu lors des moments difficiles.

Sans toi, cette thèse ne serait pas.

Tu as toute ma gratitude et mon respect.

**A Messieurs les Professeurs Jean-Claude Alvarez et
Pierre Hausfater,**

Vous avez accepté de participer au jury de cette Thèse en qualité de rapporteurs. Je vous remercie de l'intérêt porté à ce travail et du temps consacré à son jugement. Soyez assurés de ma sincère reconnaissance

**A Messieurs les Professeurs Jacques Callebert, Philippe Hantson
et Luc-Marie Joly**

Vous avez accepté de participer à ce jury de thèse, et j'en suis très honoré. Soyez assurés de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Jean Michel Schermann, Directeur de
l'Unité INSERM U705, CNRS UMR 8206**

Pour m'avoir accepté au sein de votre unité de recherche.

Pour votre soutien et votre sollicitude.

Respectueusement.

**A Monsieur le Professeur Jean-Louis Lapalanche, directeur de
l'Unité INSERM UMR-S 1144, Variabilité de Réponse aux
Psychotropes**

*Pour avoir repris le flambeau dans le même esprit, pour votre
présence et votre gentillesse.*

Respectueusement

A Madame Patricia Risède

Patricia, sans toi, une partie de ces travaux n'existerait pas.

Tu m'as accueilli avec gentillesse, calme et patience

Tu as partagé ton expérience de l'expérimentation animale et m'as enseigné les différentes techniques utilisées dans ce travail.

Ces moments de travail à tes cotés ont toujours été des moments de plaisir. Sois assurée de mon amitié indéfectible et sache à quel point j'admire ton courage lors des moments difficiles

Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon amitié.

A Madame le Docteur Lucie Chevillard

Lucie, tu as été présente dès le début de ces travaux, tu m'as toujours aidé et soutenu. Même quand je sortais de garde, ton regard désespéré n'avait d'égal que ta gentillesse. Ton enthousiasme et ta joie de vivre resteront des souvenirs impérissables de ces années de travail. Sois assuré de mon amitié, Merci Coach.

A Monsieur le Docteur Oliver Roussel

Avec toi j'étais moins seul, moins vieux. Comme quoi, tout arrive, tout à une fin. Colonel, Merci pour ta présence, sois assuré de mon amitié.

A tout le personnel de l'unité INSERM U705 CNRS UMR 8206 et de l'Unité INSERM UMR-S 1144, Variabilité de Réponse aux Psychotropes

Pour votre accueil et votre gentillesse.

A Monsieur le Docteur Patrick Werner,

Vous m'avez mis le pied à l'étrier, et fait prendre conscience de mes forces et mes faiblesses. Vous avez dirigé ma thèse de médecine, soyez remercié ici du temps consacré à ma formation.

Au Professeur Philippe Juvin,

Tu m'as encouragé, aidé et laissé du temps. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon respect. Merci.

A Messieurs les Docteurs Coudray, Montesino, Paulet et Thyrault

Merci de m'avoir donné goût à la réanimation. Votre confiance et vos certitudes m'ont toujours aidé, surtout lorsque les miennes vacillaient. Soyez assuré de mon amitié et de ma gratitude.

A tous les médecins des Urgences de l’Hôpital Beaujon et de l’Hôpital Européen Georges Pompidou,

A Caroline surtout. Camarade d’urgences dans les bons et les mauvais moments ... A tous les autres également, merci de m’avoir soutenu.

A tout le personnel des Urgences de l’Hôpital Ambroise Paré,

Vous m’avez laissé le temps de m’installer et de finir ce travail. Soyez en tous remercieur.

Au Docteur David Razazi,

David, merci de m’avoir suivi, soutenu et fait confiance dans ce nouveau projet. Merci pour tout ce temps passé en garde à se demander comment on allait faire le lendemain. Merci d’avoir parfois pris sur ton sommeil pour me laisser aller au bout de ce travail. Sois assuré de mon amitié.

A Mayliss et Hippolyte,

Pour avoir compris, accepté, et supporté les contraintes liées à ce travail.

A Philippe mon père,

Tu m'as fait aimer la recherche et appris les valeurs du travail, Merci.

A Marie-José, ma maman

Merci d'être ce que tu es....

A Stéphanie et Clément,

Sans eux je ne serai pas devenu ce que je suis, Merci

Enfin, je remercie celles et ceux qui n'auraient pas été nommés par oubli de ma part et les prie de m'en excuser.

Table des Matières

Tables des illustrations	13
Liste des abréviations	15
Introduction	17
Première Partie : Revue de la littérature sur la toxicité sérotoninergique et le citalopram	21
1. <i>La sérotonine</i>	21
2. <i>Les récepteurs sérotoninergiques</i>	23
2.1 Les récepteurs 5-HT ₁	23
2.2 Les récepteurs 5-HT ₂	24
2.3 Les récepteurs 5-HT ₃	24
2.4 Les récepteurs 5-HT ₄	25
2.5 Les récepteurs 5-HT ₅	25
2.6 Les récepteurs 5-HT ₆	25
2.7 Les récepteurs 5-HT ₇	26
2.8 Le transporteur de la sérotonine (SERT)	26
3. <i>Le syndrome sérotoninergique : Définition, Mécanismes et étiologies</i>	26
3.1 Définitions.....	26
3.1.1 Chez L'humain.....	26
3.1.2 Chez l'animal.....	32
3.2 Mécanismes.....	32
3.3 Etiologies.....	34
4. <i>Le citalopram</i>	35
4.1 Mode d'action.....	37
4.2 Toxicité du citalopram.....	38
4.2.1 Syndrome sérotoninergique et citalopram.....	38
4.2.2 Cardiotoxicité du citalopram.....	39
4.2.3 Neurotoxicité du citalopram.....	42
4.2.4 Autres Toxicités.....	43
Deuxième partie : Etudes clinique et modèle expérimental	45
1. <i>Méthodologie</i>	46
1.1 Etude épidémiologique.....	46
1.2 Etude de toxicité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.....	48
1.3 Etude expérimentale.....	52
1.3.1 Animaux.....	52
1.3.2 Matériel expérimental.....	52

1.3.3 Méthodes expérimentales.....	53
1.3.3.1 Etude des gaz du sang artériel.....	53
1.3.3.2 Mesure du lactate sanguin.....	54
1.3.3.3 Mesure de la sérotonine plasmatique et plaquettaire.....	54
1.3.3.4 Pléthysmographie.....	55
1.3.4 Protocoles expérimentaux.....	60
1.3.4.1 Détermination de la MLD par la méthode up-and-down de Dixon- Bruce.....	60
1.3.4.2 Etude des effets cliniques et gazométriques.....	61
1.3.4.3 Mesure des effets sur le lactate sanguin, la sérotonine plasmatique et plaquettaire.....	61
1.3.4.4 Etude des effets respiratoires en pléthysmographie.....	61
1.3.4.5 Etude de l'effet neuroprotecteur de différents prétraitements médicamenteux.....	62
2. Analyses statistiques.....	63
2.1 Etude épidémiologique.....	63
2.2 Etude de toxicité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.....	63
2.3 Etude expérimentale.....	64
Troisième partie: Résultats.....	65
« Deliberate self-poisonings admitted to the emergency department in Paris area – a descriptive study and assessment of predictive factors for patient transfer to the intensive care unit »	66
« Do serotonin reuptake inhibitors worsen outcome of patients referred to the emergency department for deliberate multidrug exposure? ».....	83
«Mechanisms of high-dose citalopram-induced death in a rat model».....	102
Quatrième partie : Discussion.....	130
1. Epidémiologie des expositions toxiques aux IRS au SAU.....	130
2. Complications des intoxications par IRS.....	132
2.1 Toxicité cardio-vasculaire.....	132
2.2 Syndrome sérotoninergique.....	133
2.3 Convulsions toxiques.....	135
2.4 Toxicité respiratoire.....	137
2.5 Evaluation de la gravité clinique des intoxications au SAU et rôle des IRS.....	139
2.6 Traitements spécifiques de la toxicité sérotoninergique.....	140

Conclusion	142
Références bibliographie	144
Annexe 1	154
Annexe 2	156
Annexe 3	159
Annexe 4	167
Résumé	174
Abstract	175

Table des illustrations

Figure 1: Biosynthèse de la sérotonine.....	22
Figure 2: Métabolisme du citalopram.....	37
Figure 3: Nomogramme de Fossa.....	41
Figure 4: Critères de syndrome sérotoninergique selon Sternbach.....	51
Figure 5: Règles décisionnelles pour le diagnostic de toxicité sérotoninergique établies par Dunkley	51
Figure 6: Pléthysmographe pour rat et dispositif de mesure	57
Figure 7: Validation de la méthode de mesure en pléthysmographie	59
Figure 7.a: Test de fuite	59
Figure 7.b: Test de linéarité	59
Figure 7.c: Test de reproductibilité	59
Figure 7.d: Test de répétabilité	59

Liste des abréviations

°C: Degré Celsius

5-HT: Sérotonine

5-HTP: 5-hydroxytryptophane

AUC: Aire sous la courbe (Area under Curve)

CIM-10: Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision

CK: Créatine phosphokinase

CYP: Cytochrome P450

DL50: Dose létale 50%

ECG: Electrocardiogramme

FDA: Food and Drug Administration

FR: Fréquence respiratoire

GABA: Acide -aminobutyrique

HCO₃⁻: Réserve alcaline

hERG: Human ether-à-go-go-related gene

INSRS: Inhibiteur non spécifique de la recapture de la sérotonine

IRS: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

ISRS: Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine

IMAO: Inhibiteurs de la mono-amine-oxydase

IMV: Intoxication médicamenteuse volontaire

IP: Intrapéritonéal

LSD: Diéthylamide d'acide lysergique

MDMA: Méthylène-dioxy-méthamphétamine

MHRA: Medicine and Healthcare products Regulatory Authority

MLD: Dose létale médiane (Median lethal dose)

NaCl 0,9%: Solution de chlorure de sodium à 0,9%

OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Economique

OR: Odds-Ratio

PaCO₂: Pression artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂: Pression artérielle en oxygène

QT: Intervalle QT mesuré sur l'électrocardiogramme

SAU: Service de accueil des urgences

SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aigue

SERT : Transporteur de la sérotonine

T_E: Temps expiratoire

T_I: Temps inspiratoire

T_{TOT}: Temps total respiratoire

V_E: Ventilation minute

V_M: Volume minute

V_T: Volume respiratoire courant ou volume de Tidal

Introduction

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), sélectifs (ISRS) ou non (INSRS), sont des antidépresseurs largement prescrits en France, préférés aux antidépresseurs polycycliques du fait d'effets secondaires moindres et d'une toxicité réputée réduite lors de surdosage. Neuf IRS sont commercialisés en France, six ISRS, la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram, le fluvoxamine, le fluoxétine, la sertaline, et trois INSRS inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la venlafaxine, la duloxétine et le milnacipran. Depuis le début des années 90, la prescription des IRS en France a cru de façon importante avec une augmentation des ventes passant de 66 millions de doses quotidiennes définies en 1990 à 600 millions en 2001. De même, les IRS représentaient 25% des antidépresseurs prescrits en 1990 (versus 60% pour les antidépresseurs tricycliques) et 65% en 2001 (versus 14% pour les antidépresseurs tricycliques)¹.

Selon les études, 70 à 85% des prescriptions des antidépresseurs sont faites par les médecins généralistes, que ce soit en primo-prescription ou en renouvellement². La France fait partie des pays européens dans lesquels la prescription des ISRS est élevée, derrière l'Espagne, le Portugal et la Belgique³.

Parallèlement à l'augmentation des prescriptions, l'augmentation des intoxications par IRS a cru de façon vertigineuse lors des vingt dernières années^{4,5}. Ainsi dans une étude multicentrique réalisée dans plusieurs services d'accueil des urgences (SAU) en France, les IRS étaient impliqués en 2002-2003 dans 74% des intoxications par psychotropes versus 31% en 1992-1993⁶. Plus récemment une étude réalisée en 2007 a montré que les IRS étaient impliqués dans 14% des tentatives de suicide par ingestion de médicaments dans un SAU⁷. Enfin, une étude britannique publiée en 2009 montrait que le citalopram était le troisième médicament le plus impliqué dans les intoxications médicamenteuses volontaires, la fluoxétine, un autre ISRS, étant le cinquième⁸.

En France les intoxications médicamenteuses dans les SAU représentent environ 1% des consultations soit approximativement 165 000 consultations par an. La moitié de ces patients sont hospitalisés dans un service de médecine, unité d'hospitalisation des

urgences incluse, un quart en psychiatrie et un quart rentre au domicile au décours de cette consultation⁹. Selon cette même étude, aux 80 000 patients transférés en médecine après consultation aux urgences s'ajoutent 22 000 patients admis directement dans un service de médecine. L'impact en terme de santé publique est donc important, ce d'autant plus qu'une étude réalisée en 2009 a évalué le risque de récurrence des intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) à 21% dans l'année suivant une consultation aux urgences pour ce même motif¹⁰.

La gravité des IMV admises dans les SAU est difficile à estimer. En réanimation, le taux de mortalité rapporté est de l'ordre de 5%¹¹. Ainsi, l'un des critères couramment utilisé pour apprécier la gravité est le taux d'admission en réanimation ; mais celui-ci varie selon les pays et les études de 2 à 15 %¹²⁻¹⁴. En France, il serait probablement plutôt aux alentours de 5% mais reste difficile à vérifier du fait du petit nombre d'études et de l'absence de registre national contrairement aux pays anglo-saxons.

Le nombre de patients potentiellement intoxiqués par IRS consultant au SAU est donc important et rend nécessaire, pour tout médecin urgentiste, d'avoir une connaissance approfondie de la toxicité de cette classe pharmacologique afin d'identifier et de traiter les éventuelles complications qui pourraient survenir. La contribution des IRS dans la gravité des intoxications polymédicamenteuses reste cependant mal connue, et nécessite d'être investiguée.

La toxicité des IRS est décrite dans la littérature comme plus faible que celle des antidépresseurs tricycliques. Cette considération est tirée non seulement de cas cliniques mais également de séries comparatives de cas et de données épidémiologiques annuelles des intoxications publiées par l'Association des centres antipoison américains. Par ailleurs, la différence de sélectivités des IRS, vis-à-vis de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline, leur confère aussi une toxicité variable, tant en termes de gravité que d'organe cible.

Les intoxications par IRS sont généralement peu symptomatiques, à des doses allant jusqu'à 30 fois la dose quotidienne recommandée, avec des troubles digestifs, une somnolence, des céphalées, une tachycardie et une hypertension. La toxicité commune aux IRS la plus fréquemment rapportée est la survenue d'un syndrome sérotoninergique¹⁵ décrit dans 14 à 16% des cas¹⁶. Mais ce chiffre est approximatif du

fait de la méconnaissance de ce syndrome en tant qu'entité clinique par environ 85% des médecins¹⁷. D'autres effets toxiques ont été décrits, parmi lesquels, la survenue de troubles de conscience allant jusqu'au coma, des épisodes de convulsions mais aussi une cardiotoxicité, comprenant un allongement de l'espace QT et des épisodes d'arythmies. Une toxicité respiratoire a également été rapportée, mais semble rare et peu ou pas explorée^{18,19}. Les toxicités cardiaque et neurologique ont été décrites comme variables en fonction des différents IRS, dans des séries de cas^{15,20}. Il semble cependant que la toxicité neurologique soit plus courante avec la venlafaxine, principal INSRS, notamment en ce qui concerne les convulsions en comparaison aux autres IRS²¹. La paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, la fluoxétine et le citalopram ont un profil de toxicité comparable pour les troubles de conscience, les convulsions et l'incidence du syndrome sérotoninergique¹⁵.

Concernant la toxicité cardiaque, le citalopram semble présenter un risque d'allongement de l'espace QT supérieur aux autres IRS, avec un Odds ratio de 5 comparé par exemple à la sertraline¹⁵. Quant à la toxicité respiratoire, celle-ci n'est rapportée qu'au travers de rares cas cliniques, rendant incertaine l'implication directe des IRS dans une telle toxicité spécifique.

Le citalopram est considéré comme le plus sélectif des IRS, inhibant la recapture présynaptique de 5-HT²². Il est pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la noradrénaline. Le citalopram n'a pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques 5-HT₁ et 5-HT₂, histaminergiques H₁, dopaminergiques D₁ et D₂, α - et β -adrénergiques, GABAergiques et cholinergiques. La toxicité sérotoninergique est médiée quant à elle, par les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, selon les concentrations de 5-HT et la saturation des récepteurs. Les différentes conséquences de la toxicité sérotoninergique chez le rongeur comme chez l'homme se traduisent par des modifications de concentration de 5-HT cérébrale et par l'activation de récepteurs sérotoninergiques pré- et post-synaptiques, à l'origine, en fonction de l'activité de ces différents récepteurs, de symptômes de nature mais également d'intensité variables.

Selon certains auteurs, il paraît plus licite de parler de « toxicité sérotoninergique » que de « syndrome sérotoninergique »²³⁻²⁵, du fait de symptômes variés, dont le continuum n'est pas clair et dont la mortalité, bien que faible, n'est pas toujours

expliquée. Nous parlerons donc de « toxicité sérotoninergique » non seulement pour le syndrome sérotoninergique mais aussi pour tous les effets toxiques liés à un excès de 5-HT.

Au cours de ce travail, nous avons souhaité explorer pour commencer, la toxicité sérotoninergique des IRS chez les patients intoxiqués admis au SAU et mesurer son incidence ainsi que ses conséquences réelles en termes de gravité dans la « vraie vie ». Pour cela, nous avons analysé la totalité des dossiers de patients admis pour IMV dans un SAU durant 4 ans et conduit deux études : l'une décrivant l'épidémiologie des médicaments impliqués et la gravité des tableaux cliniques et la seconde s'intéressant au rôle des IRS, à l'incidence de la toxicité sérotoninergique et à sa gravité.

Nous avons par la suite souhaité étudier la toxicité du citalopram à fortes doses chez l'animal afin de mieux cerner les causes du décès et leur relation éventuelle avec l'excès de sérotonine. Pour mieux comprendre cette toxicité sérotoninergique, nous avons mené des travaux expérimentaux nous permettant de décrire l'expression clinique de la toxicité sérotoninergique au niveau neurologique, respiratoire et systémique et d'explorer les causes de décès, en reliant les différentes manifestations cliniques menant au décès à leur possible origine sérotoninergique.

Première partie: Revue de la littérature sur la toxicité sérotoninergique et le citalopram

1. La sérotonine

La 5-HT est présente essentiellement au niveau du tube digestif (environ 90% de la quantité totale de l'organisme) localisée dans les cellules entérochromaffines de l'intestin, mais également dans les plaquettes et le système nerveux central²⁶. La 5-HT plaquettaire correspond à la quasi-totalité de la 5-HT circulante dans le sang, et provient de celle libérée dans le plasma par les cellules entérochromaffines²⁶. En effet, les plaquettes sont incapables de synthétiser leur propre 5-HT. Sa biosynthèse provient du L-tryptophane, qui est hydroxylée en 5 pour donner le 5-hydroxy-tryptophane (5-HTP) puis ensuite décarboxylée en 5-HT (**Figure1**). La biosynthèse se fait soit au niveau cérébral dans les neurones sérotoninergiques, soit au niveau plasmatique. La 5-HT ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, seul le tryptophane passe cette barrière.

Les neurones sérotoninergiques se trouvent au niveau des noyaux du raphé et du tronc cérébral. Ils innervent pratiquement toutes les parties du système nerveux central. Les neurones sérotoninergique du raphé médian et central innervent l'encéphale et ceux du raphé magnus, la moelle épinière où ils participent au contrôle de l'activité musculaire et jouent un rôle dans la transmission de la douleur.

Au niveau central, la 5-HT est impliquée comme neuromédiateur dans de nombreuses fonctions physiologiques. Son action dépend des régions cérébrales où elle est libérée, mais aussi des types de récepteurs sérotoninergiques présents dans cette région. Elle exerce des effets sur la régulation du comportement, de l'attention, des activités mnésiques mais aussi dans le contrôle des états dépressifs, des états d'anxiété et des états hallucinatoires. Ce contrôle s'exerce aussi sur la perception de la douleur, du sommeil, du comportement alimentaire ainsi que sur la fonction sexuelle.

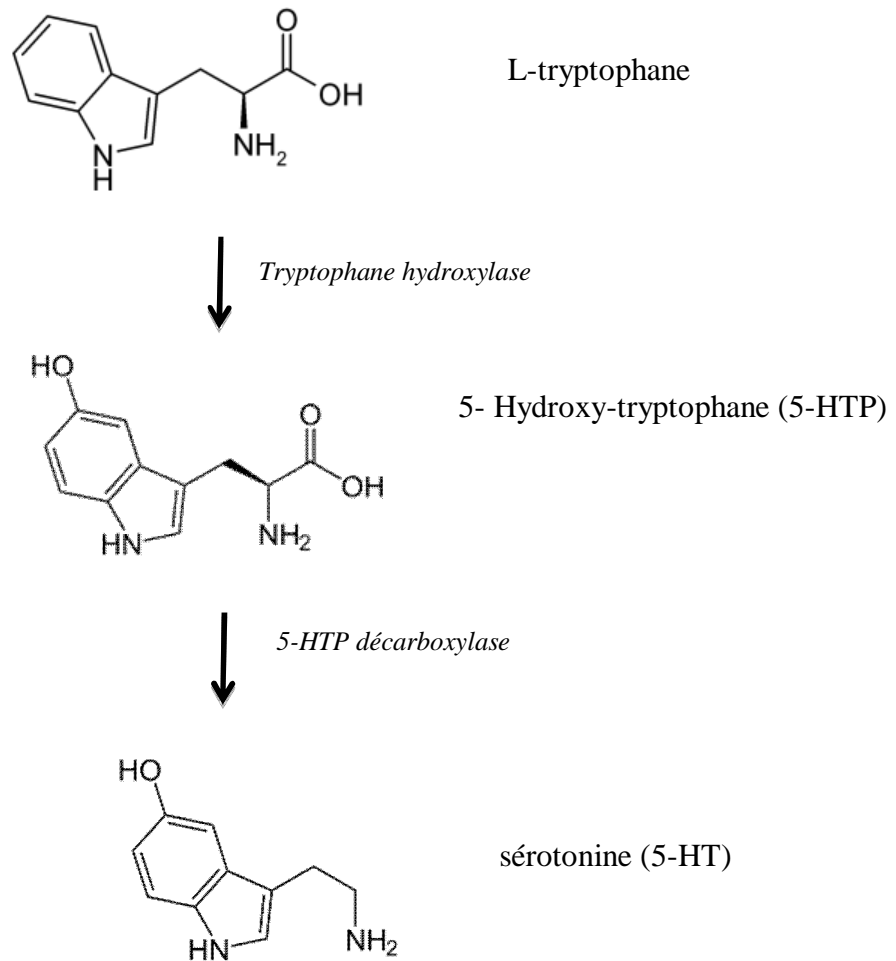


Figure 1. Biosynthèse de la sérotonine

Au niveau périphérique, la 5-HT est impliquée dans la régulation :

- du tonus vasculaire (vasoconstriction ou vasodilatation selon le tonus préalable, l'état pathologique, ou non, des artères),
- de la motilité gastro-intestinale,
- de la bronchoconstriction,
- des contractions utérines.

La concentration, mais aussi les effets, de la 5-HT sont régulés par des mécanismes enzymatiques divers : au niveau de la synthèse, par l'étape limitante qui est l'hydroxylation du L-tryptophane, au niveau du catabolisme par les monoamines oxydase A et B et au niveau du transport, par le transporteur de la sérotonine (SERT). Il existe également des contrôles impliquant la recapture neuronale et des boucles de rétrocontrôle.

2. Récepteurs sérotoninergiques

La famille des récepteurs sérotoninergiques est divisée en sous famille. Ainsi la sous-famille 5-HT₁ est divisée en sous types A, B, D, E et F, la sous-famille 5-HT₂ en A, B et C. La famille des récepteurs 5-HT comporte 7 sous familles, 5-HT₁₋₇ classés de la façon suivante²⁷.

2.1 *Les récepteurs 5-HT₁*

Ce sont des récepteurs pré- et post-synaptiques, couplé à une protéine G, régulant l'ouverture d'un canal potassique responsable d'une hyperpolarisation de la membrane. La sérotonine est un messager chimique inhibiteur sur cette sous famille de récepteur. Les récepteurs 5-HT_{1A}, largement exprimés dans le système nerveux central, sont impliqués dans le contrôle de l'anxiété, de la dépression et du comportement sexuel notamment, ainsi que dans la thermorégulation. Ce sont des autorécepteurs pré-synaptiques permettant un rétrocontrôle négatif de la libération de 5-HT dans la fente synaptique. De plus, ils possèdent une fonction régulatrice centrale sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

Les récepteurs 5-HT_{1B}, exprimés dans le système nerveux central, sont des récepteurs contrôlant la libération de la 5-HT mais aussi d'autres neurotransmetteurs (dont la dopamine et la noradrénaline) et qui jouent un rôle dans les comportements alimentaires, notamment. Les récepteurs 5-HT_{1B} sont également exprimés au niveau périphérique et ont été décrits dans de nombreux tissus vasculaires (artères coronaires

et artères cérébrales, par exemple), où ils induisent une vasoconstriction ou une vasodilatation selon qu'ils sont exprimés respectivement dans le muscle lisse ou l'endothélium vasculaire, et selon l'état pathologique ou non du vaisseau.

Les récepteurs 5-HT_{1D} sont très faiblement exprimés par rapport aux récepteurs 5-HT_{1B}, mais ils possèdent un profil pharmacologique très similaire à ces derniers. Les récepteurs 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F} ont été moins étudiés que les précédents et leur action n'est pas éclaircie.

2.2 Les récepteurs 5-HT₂

Les récepteurs 5-HT₂ sont des récepteurs pré- et post-synaptiques, couplés à une protéine G, régulant l'ouverture d'un canal potassique responsable d'une dépolarisation de la membrane. La 5-HT est un messager chimique activateur sur cette sous famille de récepteur.

Les récepteurs 5-HT_{2A}, sont localisés dans les tissus centraux et périphériques. En périphérie, ils sont impliqués dans la réponse contractile de nombreuses fibres musculaires lisses vasculaires. Au niveau central, ils participent à la régulation des cycles de sommeil, la thermorégulation et leur implication dans les psychoses a été suggérée.

Le récepteur 5-HT_{2B} se caractérise par une très forte affinité pour la 5-HT par rapport aux autres membres de la famille 5-HT₂. Ce récepteur se trouve principalement au niveau périphérique et possède une action sur les fibres musculaires lisses notamment au niveau vasculaire et du tractus digestif ; mais on le retrouve aussi au niveau du myocarde. Au niveau central, son rôle est cité dans la migraine.

Le récepteur 5-HT_{2C} est localisé principalement au niveau du système nerveux central et semble être impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire, la régulation de l'anxiété et de l'humeur, ainsi que du comportement sexuel.

2.3 Les récepteurs 5-HT₃

Les récepteurs 5-HT₃, appartiennent à la superfamille des récepteurs canaux. Ils induisent une dépolarisation rapide consécutive à l'ouverture de canaux sodiques. Ce

sont des récepteurs excitateurs que l'on trouve dans le système nerveux central et en périphérie. Ils sont impliqués dans les vomissements et la motilité gastro-intestinale.

2.4 Les récepteurs 5-HT₄

Ce sont des récepteurs pré- et post-synaptiques, couplés à une protéine G. Il en existe deux sous types, 5-HT_{4S} et 5-HT_{4L}, isoformes qui se différencient par la longueur de la chaîne C-terminale. La forme courte (5HT_{4S}) est essentiellement exprimée dans le striatum et la forme longue (5HT_{4L}) est, elle, présente dans tout le cerveau. Ces récepteurs sont aussi présents dans le tissu périphérique (cœur, vessie, et tractus digestif). Ces récepteurs sont impliqués au niveau central dans les performances cognitives, la mémoire et l'apprentissage, mais aussi dans la régulation du comportement alimentaire. En périphérie, ces récepteurs participent au contrôle de la motilité intestinale.

2.5 Les récepteurs 5-HT₅

Ce sont des récepteurs mal connus qui leur valent le nom de récepteurs « orphelins ». Il s'agit de récepteurs couplés à une protéine G et ils s'expriment essentiellement au niveau central.

2.6 Les récepteurs 5-HT₆

Les récepteurs 5-HT₆ sont couplés à une protéine G. Ce sont des récepteurs présents abondamment dans le système nerveux central. Ils sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, et de la cognition. Ils permettent également de réguler l'activité des neurones glutaminergiques et cholinergiques.

2.7 Les récepteurs 5-HT₇

Ces récepteurs sont également couplés à une protéine G. Ils sont présents principalement au niveau du système nerveux central mais également dans le tractus gastro-intestinal, le cœur et les fibres musculaires lisses des vaisseaux. Au niveau central, ils sont impliqués dans le contrôle des comportements affectifs, de l'anxiété, la cognition et participent à la thermorégulation. En périphérie, ils participent à la régulation du tonus vasculaire, notamment au niveau des veines fémorales, jugulaires, utérines, mais également au niveau des muscles lisses intestinaux.

2.8 Le transporteur de la sérotonine (SERT)

Le SERT a été identifié en premier au niveau neuronal. C'est une protéine membranaire appartenant à la famille des transporteurs membranaires. Le SERT permet le transport de la sérotonine de l'espace extracellulaire vers l'intérieur de la cellule. Ce transporteur est le principal mécanisme d'inactivation du signal sérotoninergique en capturant la 5-HT et diminuant ainsi sa concentration synaptique. L'activité de la 5-HT est ainsi régulée tant au niveau central que périphérique. Le SERT est effectivement présent au niveau des neurones présynaptiques dans le système nerveux central, mais aussi dans l'intestin, au niveau des cellules épithéliales, et des plaquettes, ce qui leur permet de renouveler leur stock de 5-HT, les plaquettes étant incapables de synthétiser leur propre sérotonine. Ces transporteurs membranaires représentent d'ailleurs la principale cible des traitements pharmacologiques de la dépression.

3. Le Syndrome sérotoninergique : Définition, mécanismes et étiologies

3.1 Définition

3.1.1 Chez l'humain

Le syndrome sérotoninergique a été défini par *Boyer et Shannon*¹⁶, dans une revue parue dans le *New England Journal of Médecine* en 2005 comme, « une triade clinique

associant une altération de l'état mental, une hyperactivité du système nerveux autonome et des anomalies neuro-musculaires ». Cependant l'ensemble de ces signes peuvent ne pas être présents alors que le patient présente un syndrome sérotoninergique. Par ailleurs, des symptômes signant l'excès de sérotonine peuvent inclure diarrhée et frissons dans les cas les moins graves jusqu'à hypertonie musculaire et hyperthermie majeure dans les cas les plus graves et engager alors le pronostic vital. Dès 1960, *Oates et coll.* décrivaient une activité sérotoninergique excessive dans le système nerveux central et périphérique de patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, avec des symptômes communs mais non reliés en tant que toxidrome²⁸.

L'identification du syndrome sérotoninergique, syndrome iatrogène, comme entité clinique a été faite pour la première fois en 1991 par *Sternbach* qui l'a défini comme suit²⁹:

a) - Introduction ou augmentation de dose récente d'un agent sérotoninergique conduisant à au moins trois des signes cliniques suivant :

- Altération de l'état mental (confusion, hypomanie)
- Agitation
- Myoclonies
- Hyperréflexie
- Diaphorèse
- Frissons
- Tremblements
- Diarrhée
- Ataxie (Incoordination motrice)
- Fièvre

b) - Absence d'autres étiologies comme une infection, une autre intoxication ou un syndrome de sevrage

c) - Pas d'introduction récente ou absence d'augmentation de dose d'un neuroleptique

Cependant la validité des critères de Sternbach n'a jamais été démontrée. Ces critères ont été établis sur l'analyse de 38 cas publiés dans la littérature, 10 cas cliniques et 2 séries de cas. Un des problèmes rencontrés avec ces critères est leur manque de spécificité. En effet, si trois des critères sont présents, le diagnostic de syndrome sérotoninergique pourrait être retenu. Seulement, quatre des critères font directement référence à l'état neurologique, la confusion ou l'hypomanie, l'agitation, les tremblements des extrémités, et l'ataxie et par conséquent un syndrome anticholinergique pourrait donc être confondu avec un syndrome sérotoninergique selon ces critères. Par ailleurs, l'ataxie pourrait être un facteur confondant, car tout patient agité ou confus peut sembler ataxique. Il est également reproché à ces critères de ne pas prendre en compte la sévérité des symptômes. En effet, il n'est pas inhabituel de retrouver des tremblements fins, une discrète agitation psychomotrice et une diaphorèse peu symptomatique, chez des patients traités par antidépresseurs, quels qu'ils soient, sans pour autant qu'un syndrome sérotoninergique ne soit diagnostiqué et ne nécessite une prise en charge spécifique. D'autres critères diagnostiques ont donc été recherchés afin d'affiner la description du syndrome sérotoninergique, mais aussi de le classer en fonction de sa gravité.

Ainsi en 1998, *Hegerl et coll.* ont développé un score de sévérité sérotoninergique comprenant 9 items auxquels sont attribués des grades de 0 (absent) à 3 (sévère)³⁰. Un syndrome sérotoninergique était retenu pour un score supérieur à 7. Ce score a été validé pour la paroxétine, en utilisant une corrélation entre la concentration plasmatique, la sévérité clinique du syndrome sérotoninergique et les potentiels évoqués auditifs avec la sévérité de ce score. Chacun de ces trois items a été corrélé indépendamment avec le score de sévérité sérotoninergique. Cependant ce score n'a été validé que sur 42 patients traités de façon chronique par paroxétine et aucun n'était intoxiqué.

La corrélation entre ce score de sévérité était significative tant pour la concentration plasmatique de paroxétine que pour la tolérance à l'intensité du son au niveau des potentiels évoqués auditifs (corrélation inverse). Cette dernière mesure a été validée lors d'une autre étude de la même équipe³¹.

Ce score de sévérité clinique comporte les items suivants, classés de 0 à 3 en fonction de l'intensité du symptôme :

- Agitation
- Désorientation
- Myoclonies
- Hyperréflexie
- Tremblements
- Sensation vertigineuse
- Hyperthermie
- Transpiration
- Diarrhée.

Cependant ce score de sévérité sérotoninergique reste difficile à utiliser en pratique courante, du fait de sa complexité, notamment dans les services d'urgences. Deux ans plus tard, *Radomski et coll.* ont proposé une modification des critères de Sternbach en évaluant 24 nouveaux cas publiés de toxicité sérotoninergique et en reprenant les 38 cas utilisés par Sternbach en 1991³². Ces 62 cas ont été analysés et les symptômes sérotoninergiques ont été classés en trois groupes : symptômes modérés liés à une toxicité sérotoninergique, syndrome sérotoninergique et états toxiques sévères.

Pour ce score diagnostique, les symptômes sont classés en majeurs et mineurs et concerne les symptômes mentaux, neurologiques et végétatifs.

- Les symptômes mentaux majeurs sont une altération de l'état de conscience, une hypomanie et un coma ; les mineurs sont une incapacité à se reposer et une insomnie.
- Les symptômes neurologiques majeurs sont les myoclonies, les tremblements, les frissons, la rigidité et l'hyperréflexie ; les mineurs sont l'ataxie, l'acathisie et la mydriase.
- Les symptômes végétatifs majeurs sont la fièvre et la diaphorèse ; les mineurs sont la tachycardie, la tachypnée ou la dyspnée, la diarrhée, l'hypo- ou l'hypertension.

Les mêmes conditions que celles décrites par Sternbach sont également nécessaires pour ce score, à savoir :

- L'absence d'introduction ou augmentation de dose récente d'un agent sérotoninergique ;
- L'absence d'autres étiologies comme une infection, un trouble métabolique ou endocrinien, une intoxication autres ou un syndrome de sevrage quel qu'il soit ;
- L'absence d'introduction récente ou d'augmentation de la dose d'un neuroleptique.

Si l'ensemble de ces conditions sont établies et au moins quatre symptômes majeurs, ou trois symptômes majeurs et deux mineurs sont réunis alors le diagnostic de syndrome sérotoninergique est retenu. Les patients ne réunissant pas ces critères ne présentent que des symptômes modérés liés à une toxicité sérotoninergique et dans 80% des cas ces symptômes sont transitoires et disparaissent en moins de sept jours sans interruption de traitement (à dose thérapeutique)³². Le syndrome sérotoninergique en tant que critère de gravité doit remplir les critères tels que décrits ci-dessus. Les états toxiques sont décrits en tant qu'association de convulsions, coma et hyperthermie majeure, souvent dépassant les 40°C.

Ces critères, comme le score de sévérité sérotoninergique de *Hegerl* permettent de classer les patients présentant une toxicité sérotoninergique en fonction de la gravité du tableau clinique. Cependant l'utilisation de ces scores en pratique courante reste difficile : c'est pourquoi, ils ne sont utilisés ni dans les services de réanimation ni dans les services d'urgence.

En 2003, *Dunkley et coll.* ont publié une étude princeps sur l'utilisation de règles de décision concernant non pas le syndrome sérotoninergique mais la toxicité sérotoninergique³³. En effet, les auteurs pointaient le fait qu'un syndrome sérotoninergique pouvait parfois être décrit avec des agents connus comme antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A} comme l'olanzapine sans que celle-ci se traduise par une augmentation de la concentration intracérébrale de sérotonine. Par ailleurs pour certains auteurs, il existait une confusion entre la description d'un syndrome

sérotoninergique et celle d'un syndrome malin des neuroleptiques alors même que la toxicité clinique et l'évolution de ces deux syndromes sont clairement différentes.

Par conséquent, ces auteurs ont préféré parler de la toxicité sérotoninergique en termes de spectre de toxicité plutôt que de définir un syndrome sérotoninergique comme entité clinique. Cette étude était fondée sur les données de 2222 patients ayant consulté dans une unité de toxicologie clinique, après exposition à, au moins, un agent sérotoninergique, dont 473 à un agoniste sérotoninergique seul. Ils ont pu ainsi établir un arbre diagnostique permettant de reconnaître spécifiquement une toxicité sérotoninergique et dès lors d'envisager une prise en charge thérapeutique spécifique. Cet arbre diagnostique, ne permet pas seulement de faire un diagnostic, mais surtout de faire un dépistage des patients les plus sévères chez qui un traitement spécifique serait à proposer.

Les éléments de cet arbre diagnostique sont les suivants :

- En présence d'un agent sérotoninergique si un des éléments suivants est présent, il est licite de parler de toxicité sérotoninergique cliniquement significative :
 - Présence de clonies spontanées ;
 - Clonies induites **et** agitation ou diaphorèse ;
 - Clonies oculaires **et** agitation ou diaphorèse ;
 - Tremblements **et** hyperréflexie ;
 - Rigidité (hypertonie) **et** température $>38^{\circ}\text{C}$ **et** clonies oculaires ou induites.
- En l'absence de ces associations de signes, on ne peut conclure à une toxicité sérotoninergique.

Il apparaît donc clairement que des patients pourraient avoir un syndrome sérotoninergique selon les critères de Sternbach mais ne présenter aucune toxicité sérotoninergique significative, selon ces nouveaux critères. Les signes neurovégétatifs seuls, insuffisamment spécifiques ne sont que peu ou pas retrouvés dans cet arbre décisionnel.

3.1.2 Chez L'animal

Peu d'études animales se sont intéressées à la toxicité des IRS. Certaines comme les études de *Nisijima et coll.* en 2001, 2003 et 2004, l'étude de *Ma et coll.* en 2008 ont investigué le syndrome sérotoninergique chez le rat, mais sur le versant de la prévention et du traitement³⁴⁻³⁷. D'autres études ont porté sur la cardiotoxicité mais peu sur les mécanismes de décès après induction d'une toxicité sérotoninergique. La toxicité sérotoninergique chez l'animal est mesurée par l'apparition de troubles du comportement, décrits entre autres par *Jacobs et coll.* en 1976³⁸ et repris par *Darmani et coll.* en 1999³⁹, et d'une dysrégulation thermique, avec hypothermie ou hyperthermie que *Ma et coll.* ont corrélé à la gravité du toxidrome en 2008³⁴. En effet, selon leur étude, une hypothermie serait associée à une toxicité sérotoninergique faible, une absence de changement de température, à une toxicité moyenne et enfin une hyperthermie chez l'animal serait associée à une toxicité sévère.

Le syndrome sérotoninergique chez l'animal est aussi caractérisé par des signes dysautonomiques comme la diarrhée, la salivation ou l'hypo- ou l'hyperthermie ainsi que par l'apparition de signes somatiques regroupés sous le terme de syndrome comportemental sérotoninergique, comprenant³⁹:

- Abduction des pattes postérieures ;
- Piétinement des pattes antérieures ;
- Secousse latérale de la tête ;
- Rigidité ;
- Myoclonies de repos ;
- Rigidité de la queue ;

La présence de 4 des 6 signes signe la présence d'un syndrome sérotoninergique.

3.2 Mécanismes

Le syndrome sérotoninergique est donc un trouble iatrogène lié à une hyperstimulation sérotoninergique. *Dunkley et coll.* en 2003³³, tout comme *Isbister et coll.* en 2005²⁴ le décrivent comme un phénomène dose-dépendant, dû à des

substances responsables d'une stimulation excessive des neurones sérotoninergiques post-synaptiques du système nerveux central entraînant une réaction toxique potentiellement fatale. Plusieurs substances pro-sérotoninergiques peuvent provoquer cette réaction, seule, mais le plus souvent en association. Le syndrome sérotoninergique serait donc la résultante potentielle de toute augmentation de la transmission et/ou de l'activité sérotoninergique. *Ener et coll.* décrivent les différents mécanismes possibles d'augmentation synaptique de la sérotonine⁴⁰ :

- Augmentation de la synthèse de sérotonine (par apport exagéré de précurseurs, complément alimentaire avec du tryptophane par exemple) ;
- Augmentation de la libération synaptique de précurseurs (MDMA ou ecstasy) ;
- Inhibition de la recapture de la sérotonine par blocage du SERT (comme avec les IRS et notamment le citalopram) ;
- Inhibition du catabolisme de la sérotonine par les monoamines oxydases (comme avec les antidépresseurs inhibant la monoamine oxydase, IMAO) ;
- Stimulation directe des récepteurs de la sérotonine (comme les antimigraineux à base de triptan) ;
- Hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques sérotoninergiques induites (comme avec le lithium) ;
- Diminution de l'activité dopaminergique associée à une augmentation de l'activité sérotoninergique, modifiant la balance sérotonine/dopamine, bien que ce mécanisme soit plus discuté.

En s'intéressant de plus près aux récepteurs sérotoninergiques, il apparaît que le syndrome sérotoninergique n'est pas lié à l'effet d'un sous-type de récepteurs mais bien à une hyperstimulation de plusieurs types de récepteurs post-synaptiques. L'implication des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} post-synaptiques a été bien démontré lors de différents travaux chez l'homme notamment par *Isbister et coll.* en 2002 puis en 2005^{24,41}, puis par *Gillmann et coll.* en 2006²³.

Dans des modèles animaux, les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₇ ont été impliqués dans la genèse du syndrome sérotoninergique par les travaux de *Diaz et Maroteaux* en 2011⁴² mais aussi par ceux de *Mnie-Filali et coll.* la même année⁴³. Cependant, seule l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} est clairement définie. En

effet, *Isbister et Buckley* en 2005 ont conclu que du fait de leur forte affinité pour la 5-HT, les récepteurs 5-HT_{1A} étaient complètement occupés pour une augmentation peu importante de la concentration de 5-HT, et que les effets liés aux récepteurs 5-HT_{1A} étaient dominants lors d'une augmentation relativement faible de concentration de 5-HT²⁴. A de plus fortes concentrations de 5-HT le rôle des récepteurs 5-HT_{2A}, d'affinité moins importante, devenait plus important alors que les effets induits par les récepteurs 5-HT_{1A} étaient déjà maximaux.

Différents antidotes, spécifiques de certains récepteurs, ont été étudiés, comme la cyproheptadine, antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT_{2A},^{15,21} ou le propranolol, antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}³⁶. Ce dernier a permis une diminution de la température corporelle des animaux, mais sans prévenir le décès chez le rat, contrairement à la cyproheptadine, traduisant une implication plus importante de récepteurs 5-HT_{2A} dans la gravité du syndrome sérotoninergique.

Par ailleurs l'équipe de *Nisijima* en 2003 et 2004 a bien montré qu'une importante augmentation de concentration de 5-HT était responsable d'un relargage de noradrénaline, de dopamine et de glutamate au niveau hypothalamique et que, par conséquent, d'autres voies de signalisation pouvaient être impliquées, en plus de la toxicité médiée par la 5-HT dans les cas d'intoxication les plus sévères^{35,44}.

3.3 Etiologies

Le syndrome sérotoninergique, qui n'est que iatrogène, est le plus souvent décrit dans la littérature comme une résultante de l'association de médicaments, bien que certaines substances puissent le déclencher, lors de leur utilisation isolément. *Boyer et Shannon* considèrent que ces interactions peuvent être d'origine pharmacocinétique ou pharmacodynamique. En effet il s'agit souvent de la conséquence d'une inhibition d'un métabolisme d'une substance par l'autre, ou d'une stimulation synergique du système sérotoninergique.

Les médicaments responsables de cette toxicité sont nombreux, les plus souvent rapportés sont les suivants, mais cette liste n'est pas exhaustive.

- Tous les antidépresseurs inhibant sélectivement la recapture de la sérotonine: paroxétine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxétine et sertaline;
- Les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline: venlafaxine, duloxétine et milnacipran;
- Des antidépresseurs tricycliques: imipramine et clomipramine;
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ;
- Certains antiépileptiques: valproate de sodium;
- Certains analgésiques: fentanyl et tramadol;
- Des antiémétiques: ondasétron, granisétron et métoclopramide;
- Des antimigraineux : tous les triptans;
- Des anti-infectieux : linézolide et ritonavir;
- Des drogues dites « récréatives » : méthylène-dioxy-méthamphétamine (MDMA, ecstasy), diéthylamide d'acide lysergique (LSD)
- Des compléments alimentaires: tryptophane et ginseng
- Des thymorégulateurs: lithium

Ces substances utilisées en association peuvent induire des interactions, à l'origine d'une toxicité sérotoninergique sévère. Certaines associations ont été décrites comme plus particulièrement à risque¹⁶:

- Phénelzine et IRS
- Linézolide et citalopram
- Tramadol et venlafaxine
- Moclobémide et tous les IRS

Une liste exhaustive des médicaments pouvant être impliqués dans la survenue d'un syndrome sérotoninergique est en *annexe1*.

4. Le citalopram

Le citalopram est considéré comme le plus sélectif des IRS^{22,45}. Il est dépourvu d'effets sur la recapture de la noradrénaline, de la dopamine ou de l'acide gamma-hydroxybutyrique. Le citalopram est un mélange racémique d'énantiomères S-(+) et

R-(-). L'énantiomère S-(+) est l'énantiomère pharmacologiquement actif de cette molécule. Le citalopram est métabolisé en N-démethylcitalopram par les cytochromes P450 (CYP) 2C19, 3A4 et 2D6, lui-même métabolisé en N-didémethylcitalopram par le CYP2D6 (**Figure 2**). Ces deux métabolites bien qu'actifs, inhibant la recapture du 5-HT, ne semblent pas jouer un rôle significatif dans l'action pharmacologique du citalopram⁴⁶. Néanmoins en tant que substrat des CYP2C19, CYP 3A4 et CYP 2D6, toute association de substances pouvant inhiber ces CYP, peut modifier le métabolisme du citalopram et induire une toxicité sérotoninergique (*Annexe 2*).

Les principaux effets secondaires du citalopram ont été regroupés dans une méta-analyse publiée en 1998⁴⁷. Il s'agissait de (fréquence estimée en %):

- Sécheresse buccale (10-28%) ;
- Asthénie (12-20%) ;
- Nausées (7-20%) ;
- Sudation excessive (7-20%) ;
- Céphalées (6-20%) ;
- Insomnie (11-19%) ;
- Somnolence (11-18%) ;
- Tremblements des extrémités (7-16%)

La plupart des effets secondaires sont néanmoins peu marqués et s'estompent au bout des premières semaines de traitement, alors que leur intensité décroît progressivement. Cependant, la sudation excessive et les nausées semblent pouvoir s'installer plus durablement.

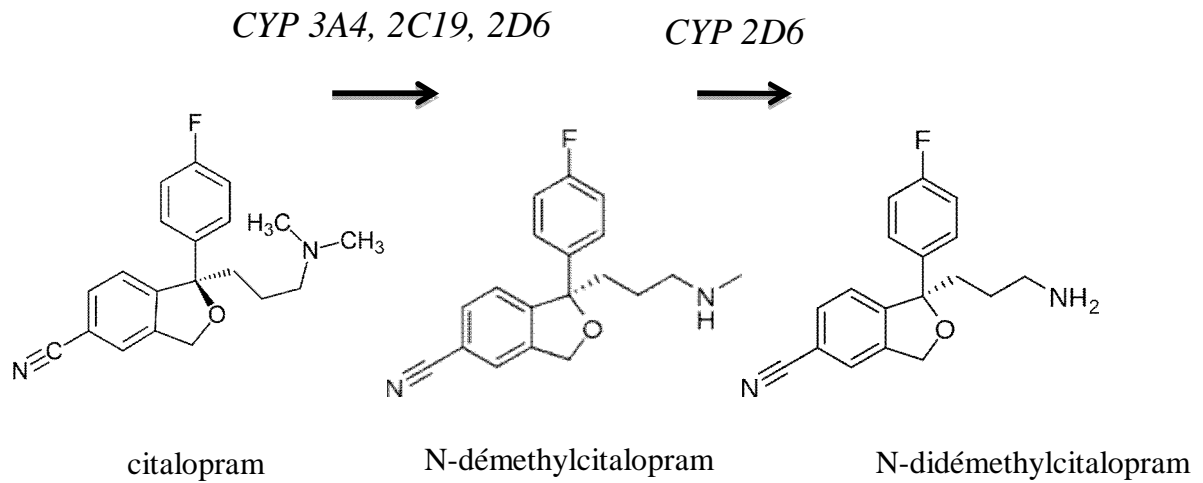


Figure 2. Métabolisme du citalopram

Les caractéristiques du citalopram, notamment sa meilleure sélectivité envers les récepteurs sérotoninergiques en font un agent de choix afin d'étudier la toxicité sérotoninergique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

4.1 Mode d'action du citalopram

Le mode d'action du citalopram, est connu et médié par l'inhibition du SERT. Cependant, le mécanisme moléculaire par lequel le citalopram exerce son action n'est pas encore pleinement connu. L'équipe de *Chen et Wiborg* a suggéré en 2005 l'existence de deux sites de liaison distincts sur le SERT⁴⁸ : un site primaire à haute affinité (site orthostérique) et un site secondaire à basse affinité (site allostérique) modulant la liaison des ligands au site primaire. Plus récemment, *Baudry et coll.* ont mis en évidence en 2010 que le SERT était la cible de microRNA-16⁴⁹. La prise d'IRS augmente la quantité de ces microRNA-16 dans le raphé, ce qui a pour conséquence de réduire l'expression du SERT, et donc la recapture de sérotonine de l'espace extracellulaire vers l'intérieur de la cellule.

Après administration de citalopram, il est observé une augmentation de la concentration extracellulaire de 5-HT. Les autorécepteurs 5-HT_{1A} sont activés et il en

résulte un rétrocontrôle inhibiteur. Après 3 semaine, il existe une désensibilisation de ces autorécepteurs inhibiteurs, qui une fois ce rétrocontrôle négatif levé, permet une augmentation de la transmission sérotoninergique aboutissant à l'effet antidépresseur du citalopram et qui pourrait expliquer le délai de 3 à 4 semaines pour obtenir une efficacité clinique⁵⁰.

4.2 Toxicité du citalopram

Le citalopram semble avoir une marge de sécurité relativement importante⁵¹. Dans une série de cas, le citalopram ingéré à une dose ≤ 600 mg ne semblait occasionner que des symptômes mineurs, de nature sérotoninergique en se référant aux critères de Sternbach (Confusion, diaphorèse, tremblements, tachycardie, nausées, et sensation vertigineuse)⁵². Dans cette même étude, des convulsions ainsi que des anomalies électrocardiographiques (ECG) étaient rapportées pour des doses ≥ 600 mg de citalopram. A partir de 1900 mg, la moitié des patients présentaient des convulsions ainsi que des anomalies ECG. De rares cas cliniques ont rapporté une toxicité respiratoire avec les IRS, dont un avec le citalopram¹⁹. La toxicité semble donc essentiellement neurologique avec survenue d'un syndrome sérotoninergique et de convulsions, et cardiaque, essentiellement de type rythmique.

4.2.1 Syndrome sérotoninergique et citalopram

Plusieurs cas et séries de cas de syndrome ou de toxicité sérotoninergique en fonction des critères usuels ont été rapportés en lien avec la prise de citalopram seul ou en association. Ainsi, en 2011, *Talarico et coll.* rapportaient deux cas de syndrome sérotoninergique en relation avec un traitement par citalopram. Le premier cas impliquait citalopram et cimétidine, et a été résolutif spontanément à l'arrêt des 2 médicaments dans ce cas²⁵. Le deuxième cas impliquait citalopram et topiramate à doses thérapeutiques. Un syndrome sérotoninergique était également décrit et spontanément résolutif à l'arrêt des traitements. Dans une revue de la littérature en 2000, *Mason et coll.* présentaient une série de 41 cas de syndrome sérotoninergique, vus entre 1995 et

2000, dont 2 liés au citalopram, avec une incidence similaire aux autres IRS⁵³. Cependant, ces deux cas n'avaient pas été décrits de façon précise, notamment en termes de possibles interactions médicamenteuses sous-jacentes. Dans une étude de 2004, *Isbister et coll.* ont analysé 96 cas d'intoxications au citalopram¹⁵. Dans cette étude, tous les cas où une interaction médicamenteuse pouvait être suspectée à l'origine de la toxicité sérotoninergique, avaient été exclus. Le syndrome sérotoninergique a été diagnostiqué selon deux méthodes : en utilisant les critères de Sternbach ou selon le diagnostic clinique du toxicologue clinicien en charge du patient (ayant jugé pertinent l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₂). Ainsi, 10% des patients ayant ingéré du citalopram sans autres agents prosérotoninergique ont développé un syndrome sérotoninergique. L'estimation à 15% du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique en cas d'ingestion d'un IRS seul ou en association, quelle que soit la drogue associée, sérotoninergique ou non, semble donc une estimation correcte. Cette estimation a été confirmée par *Isbister et Buckley*²⁴ puis par *Boyer et Shannon*¹⁶ en 2005.

4.2.2 Cardiotoxicité du citalopram

Dès 1997, *Personne et coll.* ont montré qu'en cas d'ingestion de plus de 600 mg de citalopram, un patient sur trois présentait un allongement de l'espace QT⁵⁴. La même année, *Grundemar et coll.* décrivaient cinq cas d'IMV graves au citalopram avec une dose ingérée > 5200 mg⁵⁵. Tous les patients avaient présenté un allongement de l'espace QT sans survenue d'arythmie grave ni de torsade de pointe. En 1994, *Overo et coll.* suggéraient que la toxicité cardiaque du citalopram était liée à son métabolite, le N-dideméthylcitalopram⁵⁶. Ce composé est issu du métabolisme du N-déméthylcitalopram via le CYP 2D6.

En 2002, *Witchel et coll.* démontraient une action inhibitrice du citalopram, à dose toxique, sur les canaux hERG (*human Ether-à-go-go-Related Gene*) mais aussi sur les canaux calciques voltage-dépendants de type L⁵⁷. L'inhibition des canaux calciques de type L a été associée à un effet protecteur du risque d'allongement du QT. Or, les études

précliniques sur la sécurité d'emploi du citalopram n'avaient pas montré de risque d'allongement du QT. L'expression ultérieure de cette complication s'expliquait donc par la combinaison de l'inhibition des canaux hERG liée au surdosage en citalopram et la levée d'inhibition des canaux calciques. En 2005, *Isbister et coll.* ont repris une série de cas d'intoxication aux ISRS et retrouvé un Odds ratio de 5 en comparaison à la sertraline et aux autres ISRS pour l'allongement de l'espace QT défini par un QT corrigé > 440 ms²⁴. En 2008, *Tarabar et coll.* décrivaient le cas d'une patiente ayant présenté un épisode de torsade-de-pointe, 33 h après l'ingestion dans un but suicidaire de 1000 mg de citalopram⁵⁸. Cet épisode d'arythmie grave n'avait pas récidivé et a nécessité 24h de surveillance. Cette patiente avait en fait présenté dès l'arrivée à l'hôpital un espace QT allongée à 600 ms. Elle avait présenté par ailleurs une hypokaliémie à 3,1 mmol/l, une hypophosphémie à 0,29 mmol/l, même une magnésémie normale à 2.25 mmol/l. Ce délai de survenue long pouvait faire penser que la surveillance des patients admis pour intoxication par un agent sérotoninergique devait être plus longue que les 24h généralement préconisées⁵⁹.

Néanmoins, dès son admission, cette patiente présentait un allongement de l'espace QT, qui aurait dû justifier en soi, une surveillance jusqu'à la normalisation de cette anomalie électrique à moins de s'être assuré de l'existence préalable de cette anomalie ; Anomalie qui aurait alors justifié l'interruption du traitement. En 2006, *Isbister et coll.* ont proposé un algorithme de surveillance des patients intoxiqués par le citalopram en fonction de la dose ingérée et de la longueur du QT, en fonction du rythme cardiaque⁶⁰. Ils ont préconisé une surveillance ECG maximale de 13h même si la dose ingérée était >1000 mg, sauf en présence d'un allongement du QT. Si la dose était < 600mg et que le QT était normal, aucune surveillance cardiologique n'était préconisée. La mesure et la définition d'un allongement du QT était faite selon le nomogramme de Fossa⁶¹ (**Figure 3**). Il semble désormais aussi évident que les patients métaboliseurs CYP2D6 rapides mais aussi les métaboliseurs rapides des CYP2C19 et/ou 3A4 soient à plus haut risque, en raison d'une augmentation de concentration du métabolite cardiotoxique. Cependant les métaboliseurs lents de ces trois cytochromes peuvent également présenter une cardiotoxicité retardée. Dans le même ordre d'idée, les

médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces cytochromes doivent être recherchés, notamment lors d'un surdosage en IRS et surtout en cas d'intoxication au citalopram..

En 2012, la *Food and Drug Administration* (FDA) a publié un communiqué de sécurité concernant le citalopram, contre-indiquant sa prise ou devant motiver son arrêt en cas de QT corrigé > 500 ms⁶². En 2011, l'agence britannique, *Medicine and Healthcare products Regulatory Authority* (MHRA) conseillait la contre-indication du citalopram pour les patients présentant une maladie hépatique, un allongement de l'espace QT, un syndrome du QT long congénital, et pour tous les patients à risque d'allongement de l'espace QT que ce soit en raison de troubles métabolique ou de prise de médicaments pouvant indépendamment allonger l'espace QT⁶³.

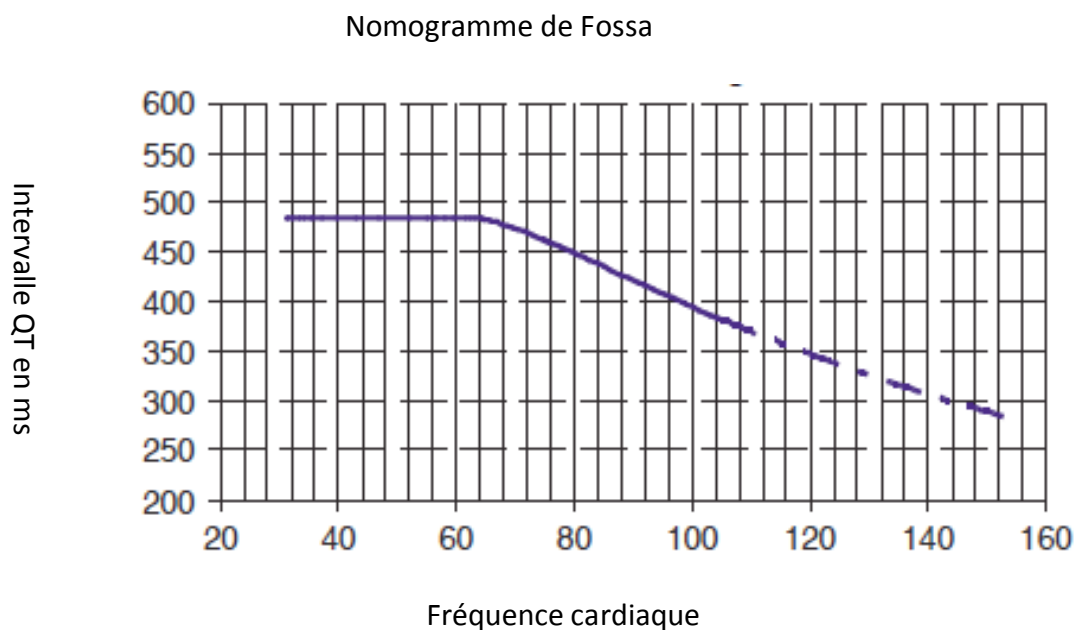


Figure 3. Nomogramme de Fossa donnant la valeur du QT calculé en fonction de la fréquence cardiaque (d'après *Fossa et al. J Pharmacol Exp Ther* 2005)

4.2.3 Neurotoxicité du citalopram

Outre le syndrome sérotoninergique décrit ci-dessus, la neurotoxicité du citalopram est marquée par la survenue de convulsions et par une dysrégulation thermique, au moins partiellement centrale. Contrairement à l'animal où il peut être noté une hypothermie ou une hyperthermie, chez l'homme, l'hyperthermie est considérée comme le marqueur de gravité de la toxicité sérotoninergique^{16,24,59}. Cette hyperthermie s'expliquerait par l'association de deux phénomènes, d'origine périphérique et centrale²⁴. L'effet périphérique est lié à une hyperactivité musculaire responsable d'une augmentation de la température corporelle, et l'effet central, de dysrégulation thermique, serait médiée par les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} et 5-HT₇.

Les IRS sont connus pour avoir des effets pro- ou anticonvulsivants, selon les doses administrées⁶⁴. Les convulsions sont une complication bien décrite des intoxications au citalopram. En 1997, *Grundemar et coll.* puis *Personne et coll.* décrivent des cas de convulsions à la suite d'ingestion volontaire de fortes doses de citalopram (supérieure à 600mg)^{52,55}. Cependant en 1999, *Allredge et coll.* classèrent le citalopram, au même titre d'ailleurs que les autres IRS, dans la catégorie des drogues à risque faible de convulsions, mais leur attribuèrent malgré tout, la capacité d'être pro-convulsivant à dose thérapeutique⁶⁵. *Thundiyil et coll.* en 2007, compilèrent l'ensemble des convulsions survenant après exposition médicamenteuse rapportées au centre antipoison californien⁶⁶. Ils décrivent le citalopram comme un des médicaments associés à la survenue de convulsions, bien que ni l'incidence ni les cas ne fussent décrits. En 2005, Boyer et Shannon décrivent les convulsions induites lors du syndrome sérotoninergique comme une des conséquences de l'hyperthermie induites lors des formes les plus sévères¹⁶. Cependant, plusieurs cas cliniques ont été publiés avec survenue de convulsions lors d'intoxications par le citalopram, seul ou en association, sans qu'aucune hyperthermie ne soit notée^{67,68}. Dans la série de *Waring et coll.*, 18 cas de convulsions induites par le citalopram ont été rapportés chez des patients intoxiqués, mais n'ayant aucun antécédent épileptique. La moitié des patients n'avait ingéré que du citalopram. La température des patients n'était cependant ni mentionnée ni discutée. Les facteurs prédictifs retrouvés de convulsions à la suite d'une intoxication par le

citalopram étaient la dose ingérée (OR de 1,1 par augmentation de 100 mg de citalopram) et l'association avec la venlafaxine ou un antidépresseur tricyclique (OR de 15). Le mécanisme des convulsions semblait donc pouvoir être indépendant de l'hyperthermie. Cependant, l'hyperthermie est un facteur précipitant déjà décrit, notamment lors des convulsions d'origine toxiques⁶⁹. De façon intéressante, les études animales sur la prévention du syndrome sérotoninergique ne décrivaient pas d'épisodes de convulsions avant le décès des animaux^{34,36,37,70}. *Jakus et coll.* en 2003 a montré que les récepteurs 5-HT_{1A} étaient impliqués dans la genèse de l'activité épileptique chez le rat et les récepteurs 5-HT_{1C} dans son inhibition⁷¹.

La toxicité neurologique du citalopram peut donc se manifester par la survenue de convulsions, dont l'implication dans la mortalité n'est pas bien définie. L'hyperthermie liée à la toxicité sérotoninergique est, elle, bien corrélée à la mortalité chez le rat, mais sa relation étiopathogénique avec les convulsions chez l'homme est moins claire.

4.2.4 Autres toxicités

L'hépatotoxicité du citalopram n'est pas établie et semble rare. Un cas clinique d'hépatite a été publié en 2004, hépatite biologique cytolytique sans insuffisance hépatocellulaire et régressive à l'arrêt du traitement⁷².

La néphrotoxicité du citalopram semble très rare. Un cas clinique d'insuffisance rénale aigüe après intoxication par citalopram seul a été publié en 2003¹⁹. La dose ingérée était de 2400 mg de citalopram, soit 120 fois la dose quotidienne recommandée. Il n'y avait, à priori, aucun autre médicament ingéré. Cette insuffisance rénale aigüe était associée à une rhabdomyolyse, avec un pic de créatine phosphokinase (CK) à 1465 UI/L et un pic de créatinine à 492 µmol/l. Cette insuffisance rénale était associée à un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), nécessitant le recours à la ventilation mécanique. La fonction rénale s'est améliorée spontanément sans hémodialyse et le patient avait retrouvé ses valeurs initiales à sa sortie de l'hôpital. Le patient avait également présenté des convulsions mais sans hypotension. Tout ceci

suggérait une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle par hypo-perfusion et donc hypoxie rénale.

La toxicité respiratoire du citalopram semble également faible. Deux cas cliniques ont été retrouvés dans la littérature attribuant au citalopram, la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë. Le premier cas, publié en 2003, a été décrit ci-dessus¹⁹. Il associait un épisode de SDRA et d'insuffisance rénale aiguë. Ce patient a nécessité le recours à la ventilation mécanique pendant 10 jours. La radio montrait un infiltrat pulmonaire bilatéral et l'échographie cardiaque permettait d'écarter une insuffisance cardiaque, montrant une fonction d'éjection ventriculaire gauche conservée et une pression centrale veineuse normale. De plus, il n'y avait aucun argument pour une pneumopathie d'inhalation, malgré les épisodes de convulsions, en l'absence de fièvre (pic de température à 37,4°C) et des prélèvements bactériologiques non contributifs. Les auteurs avaient alors conclu à un œdème pulmonaire d'origine toxique en lien avec la prise de citalopram. *Ostrom et coll*, dans une petite série de cas publiés dans le Lancet en 1996, avaient déjà rapporté qu'une patiente intoxiquée par du citalopram, en association au zolpidem, diazépam et triméprazine (antihistaminique H1) et retrouvée morte dans son lit, présentait à l'autopsie un œdème pulmonaire d'origine indéterminé⁷³.

Le deuxième cas a été publié en 2002 par *Chechani*¹⁸. Il s'agissait d'une patiente de 35 ans sous citalopram à dose thérapeutique et qui a présenté plusieurs épisodes de coma hypotonique et d'apnée, le tout spontanément résolutif au bout de 90 minutes à 4 heures. Cette patiente n'a jamais été ventilée artificiellement, et il n'existait aucune analyse de ses paramètres gazométriques artériels. Il ne pouvait néanmoins s'agir d'épisodes d'œdème pulmonaire au vu de la récupération spontanée décrite. Ainsi, la toxicité respiratoire du citalopram repose sur ces deux cas uniques. Le second cas ne comporte qu'une description clinique alors que le premier semble corroborer assez fortement avec la survenue d'un SDRA, une possible toxicité respiratoire directe du citalopram.

Deuxième partie: Etudes cliniques et modèle expérimental

Pour cet travail de thèse, nous avons conduit trois études: Deux études cliniques chez l'homme au SAU et une étude expérimentale chez le rat.

La première étude clinique a porté sur la description épidémiologie des intoxications médicamenteuses admises au SAU. En effet, afin de pouvoir analyser la toxicité des IRS et leur impact chez l'homme, il était dans un premier temps nécessaire de connaître leur prévalence dans les IMV qu'elles soient mono- ou polymédicamenteuses. Nous avons voulu par ailleurs évaluer la gravité globale des IMV par un marqueur qui est l'admission en réanimation. Le titre de cette étude est : « Intoxications médicamenteuses volontaires au service des urgences : Etude épidémiologique et critères d'admission en réanimation »

La deuxième étude a porté sur les intoxications par IRS. Nous avons décrit leur incidence et les conséquences cliniques observées à la suite de ces expositions toxiques. Afin de connaître l'impact de cette classe pharmacologique sur la gravité des IMV, nous avons apparié les patients intoxiqués avec exposition déclarée aux IRS à des patients intoxiqués sans exposition à des IRS, en fonction des caractéristiques démographiques et d'ingestion de médicaments. Le titre de cette étude est : « Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine aggravent-ils le pronostic des intoxications médicamenteuses admises aux urgences ? »

La troisième étude, expérimentale, nous a permis de développer un modèle animal, de rat, pour l'étude des mécanismes de décès et de toxicité respiratoire et systémique liés au citalopram. Nous souhaitons explorer de façon plus approfondie, la contribution relative de la neurotoxicité (syndrome sérotoninergique et convulsions) dans la survenue du décès après exposition à une dose toxique de cette molécule. Le titre de

cette étude est: « Mécanismes du décès induit par une forte dose de citalopram : Etude expérimentale chez le rat »

1. Méthodologie

1.1 Etude épidémiologique

Nous avons mené une étude observationnelle monocentrique descriptive de l'ensemble des patients admis pour IMV aux urgences de l'hôpital Beaujon (Groupe Hospitalier Universitaire Paris Nord Val de Seine, AP-HP, Clichy, 92110, France) du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2012. L'hôpital Beaujon est un hôpital de 460 lits, desservant un bassin de population d'environ 250 000 habitants. Le SAU reçoit chaque année environ 30 000 patients. L'équipe médicale est composée, durant la journée, de trois médecins séniors et de trois internes recevant les urgences médico-chirurgicales, et la nuit, de deux médecins séniors et de deux internes. Aucun des médecins de l'équipe n'a de compétences spécifiques en toxicologie clinique mais tous ont reçu une formation validante à la médecine d'urgence.

Les dossiers des patients ont été sélectionnés par requête à l'aide du logiciel informatique du SAU, UrQual® (Mc Kesson, France). La requête portait sur le diagnostic final d'IMV, en utilisant la classification internationale des maladies, dixième révision. Les catégories retenues étaient les suivantes (*annexe 3*) :

- T36 à T50: Intoxications par des médicaments et des substances biologiques
- X60 à X65: Lésion auto-infligée

Les patients ont été inclus en fonction de leur déclarations ou de celles de leur entourage ou des secours, indépendamment des analyses toxicologiques demandées par les médecins en charge. Tous les dossiers des patients dont le diagnostic de sortie correspondait à l'un des codes CIM-10 précédemment cités ont été relus, afin de s'assurer du caractère volontaire de l'intoxication mais également de l'implication de médicaments.

Les critères d'exclusion étaient le caractère involontaire de l'intoxication et la prise de drogues « récréatives » ou d'alcool non associé à des médicaments. Toutes les

informations ont été extraites et reportées dans une base de données, une fois les données anonymisées (Microsoft Excel; Microsoft, Redmond, WA). Les données recueillies et reportées dans la base étaient les suivantes :

- Age
- Sexe
- Antécédents de tentative de suicide
- Suivi psychiatrique (actuel ou passé)
- Traitements psychotropes en cours
- Nature de médicaments ingérés par classe pharmacologique (IRS, benzodiazépines, neuroleptiques, hypnotiques non benzodiazépiniques, antidépresseurs tricycliques, lithium, carbamate, paracétamol, tramadol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, opiacés, anti-épileptiques (acide valproïque, carbamazépine), antirétroviraux, antibiotiques, anti-histaminiques, médicaments à visée digestive (anti-spasmodiques, inhibiteurs de la pompe à protons, autres), anticoagulants (antivitaminiques K, nouveaux anticoagulants oraux), cardiotropes (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antiarythmiques), hypoglycémisants (antidiabétiques oraux et insuline), hormones thyroïdiennes (lévothyroxine).

Tous les médicaments déclarés ingérés par les patients ont été entrés dans le tableau.

- Paramètres vitaux : profondeur du coma selon l'échelle de Glasgow, fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique, température, saturation en oxygène ainsi que les résultats de l'électrocardiogramme. Ces paramètres ont été notés une seule fois pour le séjour du patient. Le score de Glasgow le plus bas a été pris en compte, et la valeur la plus anormale au cours du séjour aux urgences, des autres paramètres a été retenue.
- Survenue de convulsions, d'agitation, de douleurs et leur localisation, d'un toxidrome s'il a été noté dans le dossier.
- Réalisation ou non de dosage de toxiques sanguins et/ou urinaires.
- Traitements symptomatiques : oxygénothérapie, remplissage vasculaire (et quantité), et tous traitements administrés en cas de complications secondaires à l'intoxication (gluconate de calcium en cas d'hyperkaliémie, antibiothérapie en cas de pneumonie d'inhalation, antiémétiques en cas de nausées ou vomissements, sédatifs en cas

d'agitation, etc...)

- Recours à des traitements antidotiques spécifiques ou non: flumazénil (benzodiazépines), naloxone (opiacés), N-acétyl-cystéine (paracétamol), bicarbonate de sodium (effet stabilisant de membrane), ...
- Recours à une décontamination digestive : charbon activé ou lavage gastrique et délai entre l'ingestion et la réalisation de cette décontamination.
- Recours à des manœuvres de réanimation : intubation, ventilation mécanique, drogues vasopressives, dialyse, réanimation cardio-pulmonaire spécialisée si arrêt cardiaque.
- Devenir du patient : sortie, hospitalisation en médecine, réanimation ou psychiatrie, sortie contre avis médical, fugue du service et décès (AU SAU ou lors du séjour en réanimation).

Nous avons analysé de façon descriptive les caractéristiques démographiques, puis réparti les patients en deux groupes, ceux hospitalisés en réanimation (Groupe Réanimation) et ceux non hospitalisés en réanimation (Groupe Urgences). Les différents paramètres d'intérêt ont été comparés entre les 2 groupes pour déterminer les facteurs prédictifs d'admission en réanimation.

1.2 Etude de toxicité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine

Cette étude a été conduite sur le même site que l'étude épidémiologique. A partir de l'ensemble de dossiers de patients ayant consulté pour IMV au SAU, extraites selon la même méthodes que précédemment, nous avons inclus tous les patients ayant ingéré au moins un IRS, qu'il soit sélectif ou non. Les médicaments retenus étaient les suivants :

- Paroxétine
- Citalopram
- Escitalopram
- Fluvoxamine
- Fluoxétine
- Sertaline
- Venlafaxine

- Duloxétine
- Milnacipran

Les données relevées étaient identiques à celles de l'étude précédente ; mais nous avons noté la présence, l'absence ou l'absence de notification des signes sérotoninergiques, selon les critères de Sternbach²⁹ (**Figure 4**) et selon les critères dits de Hunter³³ (**Figure 5**). Nous avons évalué le nombre de syndromes sérotoninergiques diagnostiqués par le médecin en charge, et le nombre de syndromes sérotoninergiques diagnostiqués *a posteriori* lors de l'analyse des dossiers. Toutes ces données ont été reportées dans une base, après anonymisation des données (Microsoft Excel; Microsoft, Redmond, WA.)

Les patients ayant ingéré un IRS (Groupe IRS) ont été appariés avec un ratio de 1 pour 2, avec des patients ayant consulté au SAU pour une IMV au cours de la même période mais sans exposition à un IRS (groupe témoin). L'ingestion ou non d'IRS était basée sur l'anamnèse. Nous avons vérifié, *a posteriori* et quand cela était possible, l'absence d'IRS dans le traitement habituel des patients du groupe témoin (traitements notés dans le dossier du patient et présence ou non d'une ordonnance dans le dossier d'archive) et l'absence d'antécédents d'intoxications médicamenteuses volontaires aux IRS rapportées dans le dossier ou dans le dossier d'une consultation précédente. Cet appariement s'est fait selon les critères suivants :

- Sexe
- Age
- Délai supposé écoulé entre l'ingestion et l'admission au SAU
- Ingestion présumée de drogues cardiotropes
- Ingestion et dose ingérée d'alcool, de méprobamate, de paracétamol et de tramadol.
- Ingestion et dose supposée ingérée de benzodiazépines, de neuroleptiques et d'hypnotiques de type imidazopyrine. Les équivalences de doses ont été calculées grâce à des tables d'équivalence publiées et décrites dans la partie résultats.

L'appariement a été fait dans un premier temps selon le sexe et l'ingestion de drogues cardiotropes afin d'obtenir un appariement parfait sur ces deux critères, puis

dans un deuxième temps sur les autres critères afin de minimiser la distance euclidienne entre les cas et les témoins.

Ces études cliniques ont été enregistrées auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro 0101015413M. Ces études n'engendrent pas de modification de la prise en charge médicale habituelle des personnes concernées, et ne porte pas atteinte à l'intégrité physique ou psychique du patient, En conséquence, l'étude ne s'inscrit pas dans le champ d'application de l'article L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

Figure 4. Critères d'un syndrome sérotoninergique selon Sternbach.

- Introduction ou augmentation de dose récente d'un agent sérotoninergique et absence et pas d'introduction récente ou absence d'augmentation de dose d'un neuroleptique
Présence d'au moins 3 des 11 signes suivants : <ul style="list-style-type: none">- Confusion- hypomanie- Agitation- Myoclonies- Hyperréflexie- Diaphorèse- Frissons- Tremblements- Diarrhée- Ataxie (Incoordination motrice)- Fièvre
- Absence d'autres étiologies possible comme une infection, une intoxication autres ou un syndrome de sevrage quel qu'il soit

Figure 5. Règles décisionnelles pour le diagnostic de toxicité sérotoninergique, adaptées de The Hunter Serotonin Toxicity Criteria.

- Diagnostic de syndrome sérotoninergique en présence d'un agent sérotoninergique et l'un des critères suivants :
<ul style="list-style-type: none">- Présence de clonies spontanées- Clonies induites et agitation ou diaphorèse- Clonies oculaires et agitation ou diaphorèse- tremblements et hyperréflexie- Rigidité (hypertonie) et température >38°C et clonies oculaires ou induites

1.3 Etude expérimentale

1.3.1 Animaux

Les animaux sont des rats mâles Sprague-Dawley (Janvier, France) âgés de 8 à 10 semaines, pesant 250 à 350 g au moment de l'expérimentation, maintenus dans des conditions constantes de température (20-21°C) et soumis à un cycle de lumière/obscurité (12h/12h). Les animaux disposaient de nourriture et d'eau ad libitum jusqu'à la veille de l'expérimentation

1.3.2 Matériel expérimental

- Anesthésie et cathétérisation
 - Xylazine (Rompun®), solution de chlorhydrate à 2%, Bayer, France
 - Kétamine (Kétalar®), solution de chlorhydrate à 50 mg/mL, Parke-Davis, France
 - Cathéter (Silastic®), Ø interne à 0,51 mm, Ø externe à 0,94 mm, Lambert Rivière , France
 - Chlorure de sodium 0,9% Aguettant, France
 - Héparine (Choay®), solution à 25000 U.I./ 5 mL, Sanofi Winthrop, France
 - Silicone, Rusch, Allemagne
 - Pentobarbital sodique, Sanofi, France

- Solution de Citalopram
 - Citalopram 40mg/ml, Lundbeck SAS

- Suspension de diazépam
 - Poudre de diazépam, Roche, France
 - Solvant : Tween 80, Sigma, France

- Solution de Propranolol
 - Avlocardyl 5mg/5ml, Astra Zeneca, France

- Suspension de cyprohepatdine
 - Cyproheptadine, Teofarma, Italie
 - Solvant : Chlorure de sodium 0,9%, Aguettant, France

- Prélèvements sanguins pour dosage
 - Seringues de 1 ml, Terumo
 - Tubes capillaires (Blood Gas Collection, Bayer, Allemagne)
 - Microtubes Eppendorf de qualité standard, citratés, 0,5 ml, et 1ml Poly Labo, France (dosage de la sérotonine plasmatique et plaquettaire)

1.3.3 Méthodes expérimentales

1.3.3.1- Etude des gaz du sang artériel

- Anesthésie :

La veille de l'étude, les animaux sont anesthésiés avec de la kétamine (Ketalar®) 50 mg/kg et de la xylazine (Rompun®) 10 mg/kg, administrées toutes les deux par voie intrapéritonéale (IP). Ils sont ensuite placés sur tapis chauffant, la température rectale est contrôlée et la stabilité de l'anesthésie est jugée par une immobilité complète, un coma profond et l'absence de réponse à une légère stimulation douloureuse de la patte.

- Cathéterisation

L'artère fémorale est cathérisée avec un cathéter en silastic de 30 cm de long, qui est ensuite tunnelisé en sous-cutané et fixé à la nuque. A la fin de la pose, du sérum hépariné (150 µl à 100 UI/ml) est injecté dans le cathéter pour éviter les thromboses et les obstructions. Puis les rats retournent en cage individuelle à l'animalerie pendant 24 heures afin de récupérer complètement de l'anesthésie.

- Recueil des gaz du sang artériel

Le jour de l'expérience, les rats cathétérisés sont placés dans des boîtes de contention, munies de plusieurs trous au niveau céphalique pour éviter le phénomène de ré-inhalation de CO₂. Les cathéters sont extériorisés, purgés et la perméabilité est vérifiée. Un volume de 100 µl de sang témoin est prélevé avant l'injection IP de citalopram ou de son solvant (T0), et un volume identique est prélevé au temps 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120, 180 et 240 min après l'injection. Les prélèvements sont faits dans des tubes capillaires (Blood Gas Collection, Bayer, Allemagne). Toutes les heures, un volume de 500 µl de NaCl 0,9% hépariné est administré aux rats par le cathéter artériel pour éviter le risque de coagulation et compenser les pertes liquidiennes. La mesure des gaz du sang artériel est effectuée par un appareil Rapidlab® (Bayer, Allemagne).

1.3.3.2 - Mesure du lactate sanguin

Cette étude a été menée chez des rats cathétérisés selon les mêmes modalités que pour les gaz du sang. Un volume de 100 µl de sang est prélevé avant l'injection IP de citalopram ou de son solvant (T0). Un volume identique est prélevé au temps 20, 60 et 120 min après administration des traitements. La mesure des lactates est effectuée avec l'appareil Lactate Scout® (EKF diagnostic, Allemagne).

1.3.3.3 . Mesure de la sérotonine plasmatique et plaquettaire

Cette étude a été menée chez des rats cathétérisés selon les mêmes modalités que pour les gaz du sang. Néanmoins, les prélèvements sont faits sur des microtubes Eppendorf citratés (Poly Labo, France). Pour le dosage de 5-HT plasmatique, un volume de 500 µl de sang témoin est prélevé avant l'injection IP de citalopram ou de son solvant (T0). Un volume identique est prélevé au temps 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 et 240 min après injection des traitements. Pour le dosage de 5-HT plaquettaire, un volume de 1000 µl de sang est prélevé avant l'injection IP de citalopram ou de son solvant (T0). Un volume identique est prélevé au temps 30, 90, 150 et 240 min après administration des

traitements. La mesure de 5-HT est faite par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) et fluorométrie.

1.3.3.4 . Pléthysmographie

- Principes

La pléthysmographie corps entier est une technique non-invasive permettant l'exploration fonctionnelle respiratoire par la mesure des volumes et des temps ventilatoires. Elle mesure dans une chambre close de volume constant les variations de pressions secondaires aux variations de température et de saturation en eau de l'air inspiré et expiré par rapport à l'air ambiant de la chambre. L'augmentation de pression due au réchauffement et à la saturation en vapeur d'eau intra-thoracique de l'air inspiré est proportionnelle au volume courant (V_T) (*équation ci-dessous*), et inversement pour l'air expiré⁷⁴.

$$V_T = \frac{P_T}{P_K} \times V_K \times \frac{T_R(P_B - P_C)}{T_R(P_B - P_C) - T_C(P_B - P_R)}$$

V_T = volume courant

V_K = volume d'air injecté dans la chambre de l'animal pour la calibration.

P_T = déviation de pression associée à chaque VT

P_K = déviation de pression associée à l'injection du volume de calibration

T_R = température corporelle de l'animal

T_C = température de la chambre

P_B = pression barométrique

P_R = pression de la vapeur d'eau à la température corporelle de l'animal

P_C = pression de la vapeur d'eau dans la chambre de l'animal

La pléthysmographie permet de mesurer, outre le V_T , les paramètres suivants : la fréquence respiratoire (f), le temps inspiratoire (T_I) et le temps expiratoire (T_E). Ceux-ci permettent de calculer les autres paramètres suivants :

- Temps Total (T_{TOT}) = ($T_I + T_E$)
- Volume minute (V_E) = ($V_T \times f$)
- Rapport T_I / T_{TOT}
- Débit inspiratoire moyen = V_T / T_I

- Description de l'appareil

La pléthysmographie est constituée de deux enceintes en plexiglas d'une capacité de 5 litres chacune (pour des rats de 250 à 350 g). L'une est destinée à accueillir l'animal, l'autre servant de référence (**Figure 6**). La boîte destinée à recevoir l'animal est munie d'un orifice d'entrée d'air (air comprimé humidifié 5-10 l/min) et d'un autre de sortie et d'une seringue de 1 ml nécessaire à la calibration. Les deux boîtes sont reliées entre elles, d'une part par un capteur différentiel de pression (Validyne MP, 45 +/- 3 cm H₂O, Northridge, CA) relié à un intégrateur (PCI-DAS1000, Dipsi, Chatillon, France) et d'autre part par un tuyau présentant un rétrécissement serré qui permet une équilibration lente des températures et des pressions entre les deux enceintes, sans interférer avec le signal lors de l'enregistrement. La variation de pression entre les deux boîtes est ainsi transformée en un signal électrique qui est visualisé sur l'écran sous forme d'un tracé évoluant entre + 6 000 et -6 000 mV.

- Lecture des tracés

L'animal vigil est placé dans son enceinte où il est acclimaté aux conditions expérimentales pendant 30 minutes avant le début des mesures. A chaque mesure l'entrée et la sortie d'air sont clampées pour une durée maximum de 1 min et un enregistrement des différences de pression entre les deux enceintes est effectué via le capteur. Avant chaque mesure, il est nécessaire de déterminer la température de l'animal, la température de la cuve, le volume de calibration et la pression atmosphérique. Les différentes températures sont mesurées par télémétrie infrarouge (Société DSI, Montpellier, France). La pression atmosphérique est relevée grâce à un

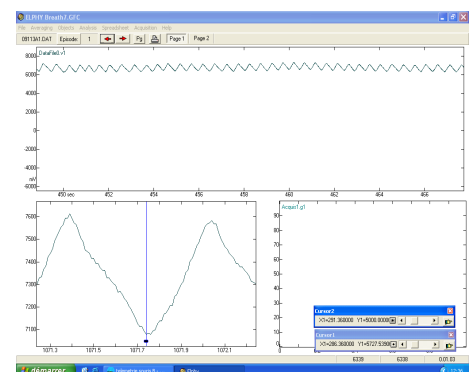
baromètre. La calibration est effectuée à l'aide de la seringue de 1 ml à chaque temps de mesure, et la moyenne des variations du signal est utilisée lors de l'analyse des tracés.

Pour les injections intrapéritonéales, l'animal est sorti avec précaution de la boîte après les mesures de base avant d'y être replacé. L'analyse des tracés du cycle respiratoire a ensuite été effectuée en utilisant le logiciel ELPHY (ElectroPhysiological Software Version 2.462) d'étude de la physiologie de la commande respiratoire. Chaque tracé est analysé pendant au moins 20 secondes.

Une calibration est effectuée à l'aide d'une seringue de 1ml au début de chaque expérience, et la moyenne des variations du signal est utilisée lors de l'analyse des tracés. Seule la ventilation de repos en air a été étudiée. A la fin de l'expérimentation, les animaux ont été euthanasiés et les poumons prélevés afin de vérifier leur flottaison.

Figure 6. Pléthysmographe et dispositif de mesure

Pléthysmographie sur rat vigile



Mesure avant (-30, -15, -5 min) et 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120, 180 et 240 min après injection de citalopram

Paramètres mesurés:
Temps inspiratoire (T_I)
Temps expiratoire (T_E)
Temps total ($T_{TOT} = T_I + T_E$)
Fréquence respiratoire (f)
Volume courant (V_T)
Volume minute ($V_M = V_T \times f$)

- Validation de la méthode (**Figure 7**)

a) Test de fuite

Par définition, une fuite est présente pour une diminution de l'amplitude du signal de plus de 33% en 5 secondes. Les tests d'étanchéité (10 mesures répétées pendant 3 jours) ont été satisfaisants (*Figure 7.a*).

b) Seuils de détection et de quantification

Pour obtenir une déflexion trois fois supérieure au bruit de fond (= limite de détection), le volume minimum d'air à injecter était de 6 µl. Pour obtenir une déflexion dix fois supérieure au bruit de fond (= limite de quantification), le volume était de 20 µl.

c) Etude de linéarité

Dans l'éventail des volumes testés (de 50 à 2500 µl), la mesure était linéaire (*Figure 7.b*).

d) Etude de la reproductibilité (variabilité inter-jour)

Sept séries de 10 mesures sur des volumes de 50 à 2500 µl ont été effectuées à 3 jours différents. Le coefficient de variation moyen était de $0,51 \pm 0,12\%$ (*Figure 7.c*).

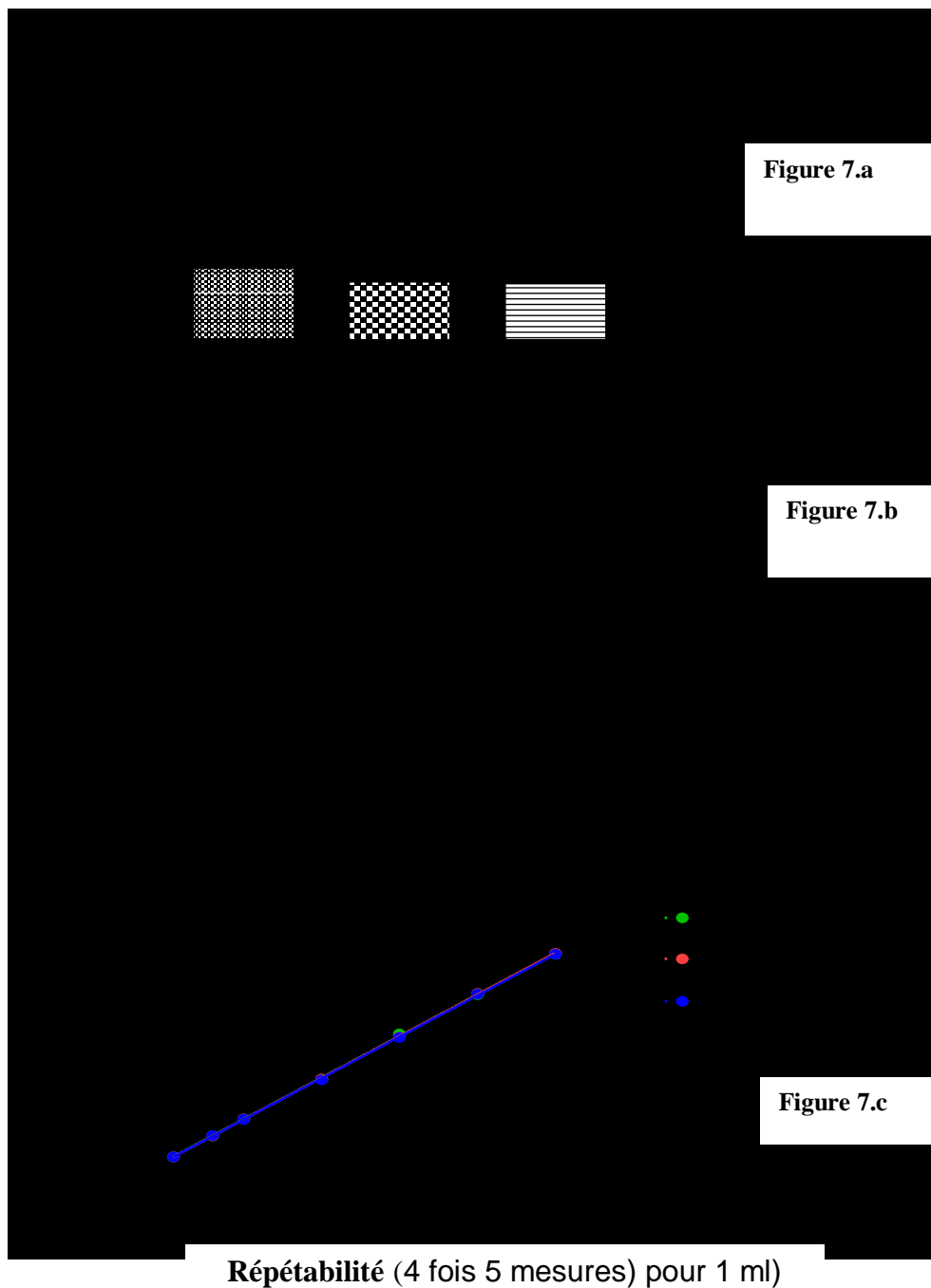
e) Etude de la répétabilité (variabilité intra-jour)

Quatre séries de 5 mesures ont été effectuées le même jour. Le coefficient de variation moyen était de $0,99 \pm 0,32\%$ (*Figure 7.d*).

f) Etude de ré-inhalation du CO₂

L'étude de ré-inhalation a pour but de mesurer, lors des périodes de clampage, la teneur moyenne en CO₂ dans la chambre qui, par définition, ne doit pas dépasser 0,6% de l'air contenu de la chambre. La période optimale de clampage obtenue était de 60 secondes pour un débit d'air de 8 l/min.

Figure 7. Validation de la méthode de mesure en pléthysmographie



	Répétabilité (4 fois 5 mesures) pour 1 ml)			
Moyenne	2445	2461	2468	2437
Erreur standard	6,62	2,72	6,621	11,28
IC 95% inférieur	2427	2453	2449	2406
IC 95% supérieur	2464	2468	2486	2469
Coefficient de variation	0.61%	0.25%	0.60%	1.03%

Figure 7.d

1.3.4- Protocoles expérimentaux

Le citalopram ou son solvant (NaCl 0,9%) ont été administrés par voie intrapéritonéale. Plusieurs doses ont été étudiées : 60, 80 et 120% de la dose létale médiane (MLD). A la fin des expériences, les rats étaient euthanasiés par injection létale de pentobarbital. Tous les protocoles expérimentaux ont reçu l'aval du comité d'éthique animal de l'Université Paris - Descartes sous N° : PF.FB.047.08.

1.3.4.1- Détermination de la MLD par la méthode up-and-down de Dixon-Bruce

Cette méthode validée par l'Organisation de Coopération et Développement Economique (OCDE) est utilisée afin de limiter le nombre d'animaux utilisés. Elle permet l'utilisation de 4 à 9 animaux⁷⁵. Une dose de départ voisine de la dose létale 50% (DL50) supposée de 157 mg/kg, fournie par les laboratoires Lundbeck pour le rat par voie IP est administrée par injection IP au premier animal. Selon son devenir (décès ou survie à J7), l'animal suivant reçoit la dose augmentée ou diminuée d'un facteur 1.3. Il en va alors de même pour les animaux suivants. La dose létale moyenne (MLD) est alors obtenue selon la formule : $X + kd$ où X est la dernière dose utilisée, d le facteur modifiant les doses (1.3) et k un facteur correctif tiré d'une table de constantes validée dans la description de cette méthode⁷⁶.

Afin de préciser au mieux cette MLD, trois séries de 6 animaux sont réalisées, avec injection initiale de 120, 157 et 204 mg/kg aux premiers animaux de chaque série respectivement. Une observation des animaux est menée à 1, 2, 3, 4 et 24 h, puis 1 fois par jour jusqu'au 7^e jour avec mesure de la température et de la fréquence respiratoire, recherche d'un syndrome sérotoninergique et détermination de la survie. Un syndrome sérotoninergique est retenu en présence d'au moins 4 des 6 signes suivants³⁹:

- Abduction des pattes arrières,
- Piétinement des pattes avant,
- Secousse latérale de la tête,

- Rigidité,
- Myoclonies de repos,
- Rigidité de la queue

1.3.4.2- Etude des effets cliniques et gazométriques en fonction de la dose

Les rats ont été randomisés en 4 groupes de traitement (N=8 rats par groupe): citalopram à 60, 80 et 120% de la MLD ainsi que NaCl 0,9%. Nous avons étudié l'incidence des convulsions, du syndrome sérotoninergique selon l'échelle comportementale³⁹ et des décès dans les 4 groupes d'animaux. Pour mieux comprendre le mécanisme du décès induit par le citalopram, nous avons analysé les paramètres cliniques de tous les rats ayant convulsé et déterminé le délai moyen entre l'injection et la survenue des convulsions, celui séparant l'injection et la survenue du décès, et celui écoulé entre la survenue des convulsions et du décès. L'étude des gaz du sang artériels a été conduite dans les groupes de rats traités par citalopram à 60 et 80% de sa MLD et celui traité par NaCl 0,9%.

1.3.4.3- Mesure des effets sur le lactate sanguin, la sérotonine plasmatique et plaquettaire

Le lactate sanguin a été mesuré dans 2 groupes de rats randomisés (N=8 par groupe): citalopram à 80% de sa MLD et NaCl 0,9%. La sérotonine plasmatique et plaquettaire a été mesurée dans des groupe de rats (N=4) traité par citalopram à 6%, 30%, 60% et 80% de sa MLD.

1.3.4.4- Etude des effets respiratoires en pléthysmographie

Les rats ont été randomisés en 2 groupes de traitement (N=8 par groupe): citalopram à 80% de sa MLD et NaCl 0,9%. Les traitements ont été administrés par voie

intra-péritonéale. Nous avons étudié les effets respiratoires pléthysmographiques en ventilation de repos chez les animaux non anesthésiés.

1.3.4.5- Etude de l'effet neuroprotecteur de différents prétraitements médicamenteux

Afin de comprendre le mécanisme des effets cliniques observés chez les animaux intoxiqués par le citalopram, nous avons étudié la capacité de différents prétraitements à réduire le risque de convulsions induites par une dose intrapéritonéale de citalopram à 120% de sa MLD (responsable de convulsions chez la totalité des animaux traités). Nous avons utilisé la méthode « up and down », décrite précédemment. Les animaux ont été placés dans les mêmes conditions expérimentales que pour l'étude des gaz du sang. Trois molécules proposées comme traitement du syndrome sérotoninergique au cours d'une intoxication par IRS chez l'homme ont été testées pour leurs effets protecteurs: le diazépam (2 mg/kg IP), la cyproheptadine (10 mg/kg IP) et le propranolol (10 mg/kg IP). Chaque molécule a été testée sur 5 animaux. La dose initiale de diazépam et de cyproheptadine et de propranolol était celle utilisée dans la littérature pour prévenir le développement d'une hyperthermie et/ou d'un syndrome sérotoninergique^{34,36,77}.

La dose initiale utilisée chez le premier animal était celle mentionnée ci-dessus pour chacune des molécules. Elle était administrée par voie IP, 15 minutes avant l'injection du citalopram. Selon son devenir (convulsions ou absence de convulsions à 2 heures post-injection), l'animal suivant reçoit la dose diminuée (en l'absence de convulsions) ou augmentée (en cas de convulsions) d'un facteur 1,3. Il en va de même pour les animaux suivants.

La dose protectrice médiane est la dose inhibant totalement la survenue des convulsions, puisque celles-ci étaient toujours observées dans notre modèle, dans l'heure suivant l'administration de citalopram à la dose de 120% de sa MLD.

2. Analyse statistiques

2.1 Etude épidémiologique

Les données quantitatives sont exprimées en médiane [25-75-percentiles] et les données qualitatives en pourcentage. Les patients ont été séparés en deux groupes selon leur admission ou non en réanimation. Les comparaisons entre les deux groupes ont été faites en utilisant des tests de Chi-2 ou des tests de Mann-Whitney en fonction des variables. Les variables statistiquement significatives, avec un risque alpha à 10% ont été incluses dans l'analyse multivariée par régression logistique afin de déterminer des variables indépendantes d'admission en réanimation. Les rapports de cotes (Odds-Ratio, OR) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été déterminés. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS v.19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le risque d'erreur de première espèce consenti α pour l'ensemble des tests était de 5% (seuil de significativité : $p < 0,05$).

2.2 Etude de toxicité des Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

La comparaison entre les deux groupes appariés a été faite en utilisant une régression logistique conditionnelle. Les autres comparaisons ont été faites en utilisant des tests de Fisher ou de Mann-Whitney selon les variables analysées. La valeur de p lors de l'analyse univariée a été obtenue par les tests de rapport de vraisemblance pour des modèles imbriqués. Les données quantitatives sont exprimées en médiane [25-75-percentiles] et les données qualitatives en pourcentage. Le risque d'erreur de première espèce consenti α pour l'ensemble des tests était de 5% (seuil de significativité: $p < 0,05$). Les analyses ont été faite en utilisant le logiciel R version 3.0.1, associé un module additionnel « survival »⁷⁸. L'ensemble des scripts de R a été écrit par un statisticien.

2.3 Etude expérimentale

Pour chaque paramètre recueilli à des temps différents avant et après administration du traitement, et pour chaque animal et à chaque temps T_n , nous avons calculé la différence entre la valeur du paramètre à ce temps et sa valeur au temps T_0 . L'AUC de T_0 à T_n a été alors calculée grâce à la méthode des trapèzes⁷⁹.

Pour la comparaison entre les groupes des effets quantitatifs cliniques, respiratoires et biologiques selon les types de traitements, nous avons effectué en présence de 3 groupes, une analyse de variance (ANOVA) à un facteur suivie d'un test a posteriori de Bonferroni. En présence de 2 groupes, nous avons utilisé des tests-t de Student. Pour la comparaison entre les groupes des variables qualitatives, nous avons utilisé des tests exacts de Fischer.

Pour la validation de la pléthysmographie (détermination de linéarité, reproductibilité et répétabilité), nous avons calculé le coefficient de corrélation linéaire de Pearson (R^2) entre les valeurs observés et le modèle linéaire choisi.

Pour la partie clinique, les temps sont exprimés en médiane (extrêmes). Les autres résultats sont exprimés en moyenne \pm SD.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism5®. Le risque d'erreur de première espèce consenti α pour l'ensemble des tests était de 5% (seuil de significativité : $p < 0,05$).

Troisième Partie: Résultats

Les résultats de ces trois études seront présentées sous la forme d'articles. Le premier article clinique est actuellement en soumission, le deuxième a été accepté le 5 Aout 2014 dans *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* (IF : 2,294). L'étude expérimentale a été publiée dans *Toxicology* en 2012 (IF : 4,017) (*Annexe 4*).

La présentation de ces études se fera selon un cheminement qui a été le reflet de nos interrogations au cours de ce travail :

- Quelle est l'importance des IMV au sein d'un SAU parisien et quelle est la place des IRS dans ces IMV ? Quel est l'impact clinique réel de la toxicité des IRS au quotidien ? Une exposition toxique aux IRS est-elle un facteur de risque d'admission en réanimation à partir du SAU ?

- Quel rôle jouent les IRS au cours des IMV polymédicamenteuses ? Aggravent-ils le pronostic des patients polyintoxiqués ? Qu'en est-il du diagnostic de la toxicité sérotoninergique par les médecins urgentistes : est-elle identifiée comme telle ?

- Les décès induits par le citalopram peuvent-ils être imputables à la toxicité sérotoninergique directe, aux complications cardiovasculaires ou respiratoires ? Existe-t-il des effets respiratoires typiques associés aux doses élevées de citalopram ? Quel rôle jouent les antidotes utilisés en routine clinique dans la prévention du décès en cas d'intoxication léthale par le citalopram ou pour la survenue d'un syndrome sérotoninergique ?

Deliberate self-poisonings admitted to the emergency department in Paris area – a descriptive study and assessment of predictive factors for patient transfer to the intensive care unit

Sébastien Beaune,^{1,2,3,4} Philippe Juvin,⁵ Alain Beauchet,⁶ Enrique Casalino,⁷ Bruno Mégarbane^{1,2,3,8}

¹Inserm, U1144, Paris, F-75006, France

²Université Paris Descartes, UMR-S 1144, Paris, F-75006, France

³Université Paris Diderot, UMR-S 1144, Paris, F-75013, France

⁴Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Ambroise Paré, Service d'accueil des urgences, Boulogne, France

⁵Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Georges Pompidou, Service d'accueil des urgences, Paris, France

⁶Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Ambroise Paré, Unité de recherche clinique, Boulogne, France

⁷Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Service d'accueil des urgences, Paris, France

⁸Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Réanimation Médicale et Toxicologique, Paris, France

Correspondence to

Prof. Bruno Mégarbane, Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France ; Telephone: +33-1-49-95-89-61; Fax: +33-1-49-95-65-78 ;

bruno-megarbane@wanadoo.fr

ABSTRACT

Objective Each year, approximately 165,000 poisonings are managed in the emergency departments (ED) in France. We performed a descriptive analysis of self-poisoned patients admitted to a university hospital ED in Paris area (France) aiming at investigating the predictive factors for transfer to the intensive care unit (ICU).

Methods Retrospective review of patients' records and multivariate logistic regression analysis to identify the predictive factors for ICU admission.

Results During 4 years, 882 self-poisoned patients (median age, 38 years [IQR, 26-47]; sex-ratio, 1M/3F) were admitted to the ED, representing 0.7% of all referred patients. Poisonings mainly resulted from multidrug exposures (53%), including benzodiazepines (78%), serotonin reuptake inhibitors (16%), acetaminophen (13%), antipsychotics (9.5%), imidazopyridines (9.5%), antihypertensive drugs (3%), and polycyclic antidepressants (1.3%). Ethanol was involved in 20% of exposures. Patients were briefly (<24h) monitored in the ED (55%), transferred to the psychiatric department (29%), medical ward (3%) or ICU (5%), and ran away (8%). Among the patients transferred to the ICU, 25% were mechanically ventilated and one died. The predictive factors for ICU admission included antihypertensive (Odds ratio (OR), 40.6; confidence interval (CI), [7.5-221.9]) or antipsychotic drug ingestion (OR, 5.3; CI, [2.0-14.4]), male gender (OR 3.3; CI, [1.30-8.8]), and consciousness impairment (OR, 2.1; CI, [1.8-2.5] per point lost in Glasgow coma score).

Conclusions Deliberate drug exposure represents a frequent cause for ED admission. Psychotropic drugs are mostly involved. Transfer to ICU remains rare and predicted by male gender, drug class, and coma depth.

BACKGROUND

According to the World Health Organization, about one million people die by suicide each year worldwide, representing around half of all violent deaths.¹ Poisoning is the third route allowing completed suicide in approximately 14% of the cases, behind firearms (38%) and hanging (29%).² However, attempted suicides by deliberate drug exposure are approximately 20-fold more frequent than completed suicides,³ with a rising incidence during the past decade.⁴ In France, about 6% of the population has declared to have attempted suicide at least once during their life time.⁵

Based on the annual report of the American Association of Poison Centers, 613,412 patients were managed in healthcare facilities in 2012 for toxic exposure.⁶ About 700,000 yearly emergency department (ED) visits have been related to deliberate drug exposures, based on the US Nationwide Emergency Department Sample, one of the Health Care Utilization Project data sets from the Agency for Healthcare Research and Quality, resulting in more than 1 billion dollar expenses.⁷ In France, approximately 165,000 poisoned patients are admitted each year to the ED, representing ~1% of all ED admissions.⁵ Interestingly, ED management of deliberate self-poisoned patients has been estimated at about 1,160 \$ per patient in a Belgian study.⁸

Recent data on self-poisoned patients admitted to the ED are scarce, whereas modifications in drug prescriptions are highly susceptible to alter the prevalence of drugs involved in exposures. Additionally, about 16% of the self-poisoned patients are transferred to the intensive care unit (ICU),⁶ while based on still debated and non-validated criteria. Thus, we designed the following observational study aiming at: 1- describing the self-poisoned patients admitted to a French university hospital ED; 2- reporting ED management and outcome; and 3- evaluating the predictive factors for ICU transfer.

METHODS

We conducted an observational study including all deliberately drug exposed patients admitted to the ED in a university hospital in Paris area, from January

2009 to December 2012. Our 460-bed hospital is located in an area serving about 255,000 people, with an ED providing care to 30,000 patients per year. This study was approved by our institutional review board.

Patients were selected from among those encoded with a final diagnosis of “deliberate drug exposure” using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, with the following categories: T36 to T50 (exposure and poisoning with drugs, pharmaceuticals and biological substances) and X60-X84 (intentional self-harm). Selected patients were included, independently from the available toxicological analysis, performed at the convenience of the physicians in charge. Patients admitted for unintentional drug exposure were excluded. The relevant information from the anonymized electronic medical records was extracted and entered into a database (Microsoft Excel; Microsoft, Redmond, WA). Data including demographics, medical history, the presumed ingested drugs and their respective doses, physical examination, laboratory testing, electrocardiogram findings, imaging, treatment, outcome, and final diagnosis were collected from patients’ records using Urqual medical software (McKesson, France). The presumed ingested doses of benzodiazepines, imidazopyrine-type hypnotic drugs and antipsychotic drugs were harmonized using the dose-equivalence between drugs among each class according to published tables.^{9,10}

Quantitative data are expressed as median [25-75-percentiles] and qualitative data as percentage. Patients were split in two groups according to requirement for ICU. Comparisons between the two groups were performed using Chi-2 and Man-Whitney tests, as requested. Statistically significant variables at a 10%-threshold in the univariate analysis were introduced into the stepwise multivariate logistic regression model to select independent predictive factors of ICU admission. Adjusted odds-ratio (OR) with their 95%-confidence intervals were determined. Statistical analysis was performed using SPSS v.19 (SSPS Inc., Chicago, IL, USA). P-values < 0.05 were considered significant.

RESULTS

During this 4-year study, 882 self-poisoned patients were admitted to our ED, representing 0.7% of all ED admissions. Sixty-seven patients (7.5%) were admitted at least twice over the study period. Patient characteristics, presentation and management are shown in Table 1.

The deliberate drug exposures involved at least two (52%) and three (28%) drugs (Table 2). Time from drug exposure to ED admission was 3 h [2-6]. Patients had a previous history of psychiatric disorders (74%) and were treated with psychotropic drugs (69%). Only two patients developed seizures, one venlafaxine- and citalopram-poisoned patient. Electrocardiogram, performed in 87% of the cases, showed sinus tachycardia (28%), atrial fibrillation (0.2%), and slight QT prolongation (0.1%). Antidotes administered in the ED included flumazenil (6%), N-acetylcysteine (5%), and naloxone (0.6%). One verapamil-poisoned patient (presumed ingested dose: 3,600 mg) died in the ED in relation to a sudden cardiac arrest on admission.

Patients were shortly (during > 24h) monitored in the ED (55%), transferred to the psychiatry department (30%), medical ward (2%) or ICU (6%), and discharged against medical advice (7%). Univariate comparison of the patients according to requirement for ICU is presented in table 2. Based on a multivariate analysis, four independent variables were predictive of ICU admission (Table 3): ingestion of an antihypertensive drug (OR, 40.6; CI, [7.5-221.9]); ingestion of an antipsychotic drug (OR, 5.3; CI, [2.0-14.4]), male gender (Odds ratio (OR), 3.3; 95%-confidence interval (CI), [1.30-8.8]), and consciousness impairment (OR, 2.1; CI, [1.8-2.5] per point lost in Glasgow coma score).

DISCUSSION

This observational study provides a detailed insight on ED admissions in relation to self-poisoning in Paris area. Self-poisonings represented 0.7% of all ED admission, which was consistent with previously published data.^{3,11,12} Our study population was comparable to previous series,^{8,12,13} regarding age, female predominance, and ~3h time from ingestion to ED presentation. However, this delay was longer

than 2 hours observed in the patients referred to the ICU.¹⁴

Multidrug poisoning is an increasing concern (~50% of the cases), explained by the high rate of self-poisoned patients with past psychiatric disorders (74%). Interestingly, it was previously shown that psychiatric patients have greater number of prescribed drugs in comparison to the general population,¹⁵ and usually tend to ingest their own medications to attempt suicide.¹⁶

Regarding the presumed ingested drugs, benzodiazepines represented the first ingested class of pharmaceuticals, as usually reported.^{8,17} Serotonin reuptake inhibitors ranked in the second position, in contrast to previous studies,^{18,19}, suggesting a growing role in drug exposures and thus appealing for a serious awareness among emergency physicians to improve diagnosis and management. Antipsychotic drugs ranked at the fourth position due to increasing prescriptions by the psychiatrists. As expected, acetaminophen exposures were less frequent in our series than in the UK series^{11,12} but was consistent with other French and Belgian series,^{8,17} highlighting the importance of regional variability in poisoning epidemiology in Europe. In our study, the median acetaminophen dose was under or near its toxic dose, probably due to the limitation in pack size achieved in the nineties.¹¹

Gastrointestinal decontamination has been performed in < 2% of the patients, in consistence with the relatively delayed time from drug ingestion to ED presentation and in agreement with the current recommendations.^{23,24} Accordingly, 12 % of our patients have been admitted to the ED in the first hour after drug exposure. However, our findings contrasted with the Belgian study reporting activated charcoal administration in 70% of the patients and were more in accordance with the Scottish study.¹¹

Most of the patients (>80%) had stable vital signs on ED presentation; only 5% of them were transferred to the ICU, similarly to previous series.^{20,21} We showed that transfer of self-poisoned patients from the ED to the ICU could be predicted by the ingested drug class, the male gender, and the depth of unconsciousness. Neither the heart rate nor the blood pressure or oxygen saturation were associated with ICU admission. Not surprisingly, respiratory rate was missing in more than 90% of

the charts, despite its interest for specific poisonings.²² The life-threatening consequences of overdoses involving antihypertensive and anti-arrhythmic drugs are well-established; experts recommend that symptomatic patients exposed to such drugs should be admitted to the ICU.^{14,25} Overdoses with antipsychotics may also result not only in significant neurological depression, as observed in our study, but also in possible cardiovascular events,²⁶ justifying ICU referral. Glasgow coma score was the only clinical finding associated with ICU admission, mainly due to the high prevalence of psychotropic drugs in our series. Despite persistent debates on its usefulness to indicate tracheal intubation, the Glasgow coma score has been already shown to predict ICU admission in poisoned patients.^{14,20} Finally, the association between male gender and ICU admission seems less clear; it may reflect that self-poisoned men are more likely to be admitted with greater severity in the ED since, in comparison to women, they more frequently compete suicide even in self-poisonings.²⁷

LIMITATIONS

Our study presents several significant limitations due to its methodology based on the retrospective evaluation of patients' charts. However, although the data base has been accessed retrospectively, the data capture from patient's charts was prospective using a robust system by trained dedicated staff. Self-exposures were based on the reported ingested toxicants by the patient himself and not systematically confirmed by the toxicological analysis, as routinely left at the appreciation of the physicians in charge.

CONCLUSION

Deliberate drug exposure represents a frequent cause for ED admission. Psychotropic drugs are mostly involved. Transfer to ICU remains rare and predicted by male gender, drug class, and coma depth. A large prospective multicenter study is still mandatory to confirm our findings, in order to improve specific strategies and validate score for poisoning management in the ED, that are still missing.

Acknowledgments The authors would like to thank Mrs. Alison Good (Scotland, United Kingdom) for her helpful review of the manuscript.

Competing interests None.

REFERENCES

- 1- WHO. SUPRE Prevention of suicidal behaviours: a task for all. Available at http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/supresuicideprevent/en/. Accessed on July 17th, 2014.
- 2- Miller M, Azrael D, Hemenway D. The epidemiology of case fatality rates for suicide in the northeast. *Ann Emerg Med* 2004;43:723-30.
- 3- Ting SA, Sullivan AF, Boudreaux ED, *et al.* Trends in US emergency department visits for attempted suicide and self-inflicted injury, 1993-2008. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:557-65.
- 4- Prosser JM, Perrone J, Pines JM. The epidemiology of intentional non-fatal self-harm poisoning in the United States: 2001-2004. *J Med Toxicol* 2007;3:20-4.
- 5- [Prise en charge des suicidants]. Available at <http://www.clientsinterface-messidor.com/pdf/Suicide-Jaman2008.pdf>. Accessed on July 17th, 2014.
- 6- Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, *et al.* 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol* 2013;51:949-1229.
- 7- Xiang Y, Zhao W, Xiang H, *et al.* ED visits for drug-related poisoning in the United States, 2007. *Am J Emerg Med* 2012;30:293-301.
- 8- Hendrix L, Verelst S, Desruelles D, *et al.* Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. *Emerg Med J* 2013;30:e9.
- 9- Ashton CH. Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. Drug and dependence. Harwood Academic Publishers London 2002.
- 10- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-7.
- 11- Cook R, Allcock R, Johnston M. Self-poisoning: current trends and practice in a U.K. teaching hospital. *Clin Med* 2008;8:37-40.
- 12- Prescott K, Stratton R, Freyer A, *et al.* Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:260-8.

- 13- Doshi A, Boudreaux ED, Wang N, *et al.* National study of US emergency department visits for attempted suicide and self-inflicted injury, 1997-2001. *Ann Emerg Med* 2005;46:369-75.
- 14- Novack V, Jotkowitz A, Delgado J, *et al.* General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *Eur J Intern Med* 2006;17:485-9.
- 15- Gjelsvik B, Heyerdahl F, Hawton K. Prescribed medication availability and deliberate self-poisoning: a longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e548-54.
- 16- Tournier M, Grolleau A, Cougnard A, *et al.* Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:86-91.
- 17- Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, *et al.* Change in profile of acute self-drug poisonings over a 10-year period. *Hum Exp Toxicol* 2004;23:507-11.
- 18- Adnet F, Atout S, Galinski M, *et al.* [Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France]. *Réanimation* 2005;14:721-6.
- 19- Bateman DN. The epidemiology of poisoning. *Medicine (Baltimore)* 2007;35:537-9.
- 20- Maignan M, Pommier P, Clot S, *et al.* Deliberate drug poisoning with slight symptoms on admission: are there predictive factors for intensive care unit referral? A three-year retrospective study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014 (in press).
- 21- Schwake L, Wollenschläger I, Stremmel W, *et al.* Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med* 2009;35:266-74.
- 22- Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001;5:211-5.

- 23- American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:731-51.
- 24- Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, *et al.* [Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation]. *Réanimation* 2006;15:332-42.
- 25- Mégarbane B, Karyo S, Abidi K, *et al.* Predictors of mortality in verapamil overdose: usefulness of serum verapamil concentrations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:385-9.
- 26- Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:122-9.
- 27- Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:613-9.

Table 1 Patient demographics, presentation on admission to the emergency department (ED), and management. Data are shown in the whole patient population as well as in the two subgroups according to the transfer or not to the intensive care unit (ICU).

	All patients (N= 882)	No ICU transfer (N= 832)	ICU transfer (N= 50)	p-value
M/F sex-ratio (%)	20	20	32	0.05
Age (years)	37 [26-48] ^a	38 [27-48]	41 [27-50]	0.2
Past psychiatric disorders (%)	75	74	84	0.1
Exposure to ED admission (h)	3 [2-6]	3 [2-6]	3 [2-6]	0.3
Glasgow coma score	15 [14-15]	15 [14-15]	9 [7-11]	< 0.0001
- ≤ 12 (%)	12	8	86	< 0.0001
Onset of seizures (%)	0.2	0	4	0.03
Heart rate (/min)	86 [75-99]	86 [75-98]	85 [71-105]	0.7
Systolic blood pressure (mmHg)	115 [105-126]	115 [105-125]	121 [106-144]	0.1
≤ 100 mmHg (%)	14	14	14	0.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 [68-82]	75 [68-82]	76 [73-85]	0.2
≤ 60 mmHg (%)	10	10	12	0.7
Temperature	36.7 [36.3-37.0]	36.7 [36.2-36.8.0]	36.7 [36.3-37.0]	0.1
SpO ₂ (%)	98 [96-99]	98 [97-99]	96 [94-98]	0.1
≤ 95% (%)	7	7	12	0.2
Blood glucose (mmol/l)	5.3 [4.8-5.8]	5.2 [4.5-5.8]	5.4 [4.7-5.9]	0.3
Electrocardiogram done (%)	87	88	82	0.3
Toxicological analysis in blood	11	11	12	0.81
Acetaminophen (%)	10	8	36	0.001
Psychoactive drugs screening (%)	20.4	19	44	0.0001

Toxicité sérotoninergique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine: Aspects cliniques et modèle expérimental : Exemple du citalopram– S. Beaune 2014

Ethanol (%)	0.2	0.2	0	1
Salicylate (%)	0.2	0	4	1
Lithium (%)				
Patient management				
Antidotes (%)	11	9	32	0.01
Activated charcoal (%)	2	2	0	1
Gastric lavage (%)	0.2	0.2	0	1
Oxygen (%)	7	4	48	0.001
Fluid replacement (%) ^b	3	2	12	0.005
Vasopressors (%)	0.2	0	4	0.003
Mechanical ventilation (%)	10	0	20	0.0001
Hemodialysis (%)	2	0	4	0.003

^a median [25-75 percentiles]; ^b defined as infusion of at least 500 ml of crystalloids or colloids in the presence of hypotension

Table 2 Drugs involved in the 882 deliberate exposures (and their equivalent doses)

Benzodiazepines <i>Ingested equivalent diazepam dose</i>	78 % 150 mg [70-300] ^a
Serotonin re-uptake inhibitors	17 %
Acetaminophen <i>Ingested dose</i>	13 % 4,000 mg [2,000-8, 000]
imidazopyrine-type hypnotics <i>Ingested equivalent zolpidem dose</i>	10 % 100 mg [50-280]
Antipsychotic drugs <i>Ingested equivalent chlorpromazine dose</i>	10 % 1000 mg [200-2,000]
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	8 %
Antihypertensive drugs	3 %
Tramadol <i>Ingested dose</i>	3 % 300 mg [113-788]
Other opioids	2 %
Polycyclic antidepressant drugs	1.3 %
Meprobamate	1 %
Oral anti-diabetics drugs	1 %

^a median [25-75 percentiles]

Table 3 Predictive factors for poisoned patient transfer to the intensive care unit using a logistic regression analysis

	All patients (N= 882)	ED group N= 832	ICU group N= 50	Adjusted Odds ratio [95%- confidence interval]	p-value
Exposure to antihypertensive drugs	3 %	2 %	26 %	40.6 [7.5 - 221.9]	< 0.0001
Exposure to antipsychotic drugs	10 %	8 %	40 %	5.3 [2.0 - 14.4]	0.001
Male gender	20 %	20 %	32 %	3.3 [1.3 - 8.8]	0.013
Glasgow Coma Scale (for each decreased point)	15 [14-15] ^a	15 [14-15]	9 [7-11]	2.1 [1.8 - 2.5]	< 0.0001

^a median [25-75 percentiles]

Les principaux enseignements de cette étude sont l'implication majeure des psychotropes dans les IMV admises dans un SAU parisien. Cela confirme les données françaises datant de 10 ans environ, lors des études de *Staikowski et coll.* de 2004 et *Adnet et coll.* de 2005^{6,86}. L'épidémiologie a peu changé en termes démographiques avec un âge médian (et moyen) de 37 ans et un sex-ratio de 1 homme pour 4 femmes, même s'il est un peu plus élevé que le sex-ratio précédemment décrit de 1 homme pour 3 femmes, lors d'une enquête parue dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 13 décembre 2011, celle-ci concernant néanmoins l'ensemble des tentatives de suicide, médicamenteuses ou non. La prévalence de patient ayant des antécédents psychiatriques reste élevée (74%) mais cette notion regroupe des pathologies variées allant du trouble anxieux au syndrome dépressif, trouble de la personnalité ou psychose plus grave. En effet, nous avons dû regrouper sous cette appellation, l'ensemble de patients ayant un suivi psychiatrique ou un antécédent de tentative de suicide, retrouvé dans le dossier médical. Par ailleurs plus de 2/3 des patients admis au SAU en raison d'une IMV étaient traités au long cours par des psychotropes.

La moitié des intoxications décrites dans cet article étaient polymédicamenteuses, valeur un peu plus importante que celle retrouvée par *Hendrix et coll.* en 2013¹², qui était de 40%.

Les traitements utilisés étaient surtout symptomatiques, comme l'oxygène, et le remplissage vasculaire. Des antidotes ont été utilisés pour les patients les plus graves, notamment ceux admis en réanimation. Les traitements épurateurs tel que le charbon activé et le lavage gastrique étaient rarement utilisés, et uniquement dans les deux heures suivant l'ingestion, à une exception près. Le taux d'admission en réanimation était faible, aux alentours de 5% et le décès rare, un seul cas sur la période de l'étude, suite à une intoxication par le vérapamil. L'admission en réanimation était essentiellement motivée par la profondeur du coma et la nature du toxique (neuroleptiques ou cardiotropes).

Cette étude épidémiologique confirmait l'implication croissante des IRS dans les IMV. Dans notre SAU, les IRS étaient ainsi devenus la 2^e classe médicamenteuse impliquée après les benzodiazépines. Cependant, le rôle des IRS dans les indications de

transfert en réanimation n'était pas montré, et leur gravité ne pouvait être décrite par cette étude. Nous nous sommes donc intéressés plus spécifiquement aux patients ayant ingéré un IRS afin de mieux décrire la toxicité résultante de cette exposition. Nous souhaitons évaluer la fréquence de survenue de la toxicité sérotoninergique et le devenir des patients.

Do serotonin reuptake inhibitors worsen outcome of patients referred to the emergency department for deliberate multi-drug exposure?

Sébastien Beaune^{1,2,3,4,5}, Emmanuel Curis^{1,2,3}, Enriquer Casalino⁶, Philippe Juvin⁷ and Bruno Mégarbane^{1,2,3,8}

¹*Inserm, U1144, Paris, F-75006, France*

²*Université Paris Descartes, UMR-S 1144, Paris, F-75006, France*

³*Université Paris Diderot, UMR-S 1144, Paris, F-75013, France*

⁴*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Ambroise Paré, Service d'accueil des urgences, Boulogne, France*

⁵*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Beaujon, Service d'accueil des urgences, Clichy, France*

⁶*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Service d'accueil des urgences, Paris, France*

⁷*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Georges Pompidou, Service d'accueil des urgences, Paris, France*

⁸*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Réanimation Médicale et Toxicologique, Paris, France*

Author for correspondence : Prof. Bruno Mégarbane, Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France.
Telephone: +33-1-49-95-89-61; Fax: +33-1-49-95-65-78 (e-mail: bruno-megarbane@wanadoo.fr)

Abstract

Incidence of poisonings with serotonin reuptake inhibitors (SRIs) is growing. SRI toxicity is considered low, but its actual impact in multi-drug poisonings remains unclear. Our objective was to evaluate the consequences of SRI exposure in patients referred to the emergency department (ED) for deliberate multi-drug exposure. Patients admitted for multi-drug exposure involving at least one SRI were matched with patients who did not ingest any SRI, according to age, gender, type of drug, and ingested doses. Features of serotonin syndrome according to Sternbach's criteria and Hunter's serotonin toxicity criteria were evaluated from records. In 4 years, 148 SRI-exposed patients were included and compared to 296 matched controls. The SRIs mainly involved were escitalopram (22%), venlafaxine (20%), fluoxetine (19%), citalopram (15%) and paroxetine (11%). Serotonin syndrome was diagnosed in one patient, but actually occurred in five SRI-exposed patients based on the retrospective evaluation of records. Twenty patients (14%) exhibited one or more serotonin syndrome criteria. At least 2/11 of Sternbach's criteria and 2/9 of Hunter serotonin toxicity criteria were missing in each chart. Using a conditional logistic regression analysis, seizures ($p=0.04$) and serotonin syndrome ($p=0.01$ based on Sternbach's criteria and $p=0.004$ based on Hunter serotonin toxicity criteria) more frequently occurred in SRI-exposed patients. Requirement for mechanical ventilation was significantly increased ($p=0.03$), although admission to the intensive care unit was not. In multidrug-poisoned patients admitted to the ED, exposure to SRIs significantly increases the risk of seizures and requirement for mechanical ventilation. Diagnosis of serotonin syndrome remains insufficient justifying efforts to improve serotonin toxicity recognition.

Keywords: Poisoning; Seizure; Serotonin reuptake inhibitor; Serotonin syndrome; Mechanical ventilation

Selective and non-selective serotonin reuptake inhibitors (SRIs) are widely prescribed due to their better safety in comparison to polycyclic antidepressants or monoamine oxidase inhibitors [1]. Prevalence of SRI poisonings has dramatically increased in the last 20 years [2,3]. In 2012, the American Association of Poison Control Centers reported 47,115 SRI and 10,574 cyclic antidepressant exposures, responsible for 158 versus 382 severe poisonings and 6 versus 24 deaths [4]. Similarly, in France, SRIs were involved in 74% of antidepressant intoxications in 2003 versus 31% in 1993, while polycyclic antidepressant poisonings decreased from 48% in 1993 to 11% in 2003 [5].

SRI poisoning usually results in mild to moderate clinical features, even in case of massive ingestion [6]. While serotonin toxicity may represent one major issue, serotonin syndrome is relatively common occurring in up to 15% of SRI poisonings and generally mild and self-limiting with non-synergistic ingestions [7,8]. Additional complications like coma, seizures, QT prolongation and QRS widening on the electrocardiogram (ECG) may also occur, while cardiovascular failure, ventricular arrhythmias, and acute respiratory insufficiency are rare [6]. Fatalities remain exceptional and generally attributed to the other co-ingested toxicants [9]. Since SRI involvement in multidrug exposures is exponentially increasing with uncertainties regarding its consequences on the overall toxicity [10], we designed the following study to investigate the SRI contribution to the final outcome of patients admitted to the emergency department (ED) after deliberate multidrug exposure.

Patients and Methods

We conducted an observational study including all deliberate multidrug exposures involving at least one SRI admitted to the emergency department in a university hospital, from January 2009 to December 2012. This study was approved by our institutional review board. Our 460-bed hospital is located in an area serving about 255,000 people, with an emergency department providing care to 30,000 patients per year. Three senior and three junior physicians are daily present in our emergency department during the morning shift and two senior and two junior physicians during the night shift. All admitted patients are supervised by one senior physician. There is no

clinical toxicologist among our medical staff.

Patients were selected from among those encoded with a final diagnosis of “deliberate drug exposure” using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, with the following categories: T36 to T50 (exposure and poisoning with drugs, pharmaceuticals and biological substances) and X60-X84 (intentional self-harm). The ICD-10 code 14.91 for “suicide attempt could not be used as final diagnosis in our medical software. Selected patients were included if the co-ingestion of at least one SRI in overdose was reported in the recorded medical history, independently from the available toxicological analysis, performed at the convenience of the physicians in charge. Patients admitted for unintentional drug exposure were excluded. The relevant information from the anonymized electronic medical records was extracted and entered into a database (Microsoft Excel; Microsoft, Redmond, WA). Data including demographics, medical history, the presumed ingested drugs and their respective doses, physical examination, laboratory testing, imaging, treatment, outcome, and final diagnosis were collected from patients’ records using Urqual medical software (Mc Kesson, Bordeaux, France). The presence or absence of each criterion of the serotonin syndrome according to Sternbach’s definition (Table 1A) [11] and Hunter serotonin toxicity criteria (Table 1B) [12] was assessed in the patient’s medical and paramedical record if reported. If a given symptom/sign was not reported in any part of the record, we concluded to the lack of its documentation; otherwise, the symptom/sign was reported as either present or absent. Additionally, we determined the percentage of records with a final diagnosis of serotonin syndrome assessed by the physicians in charge.

The SRI-exposed patients (“SRI group”) were matched in a 1-to-2 ratio to non-SRI-exposed patients (“control group”) from among those admitted to our emergency department during the same period of time, based on 1)- gender, 2)- age, 3)- time from ingestion to hospital admission, 4)- the presumed co-ingestion of a cardiovascular medication, 5)- the presumed ingested doses of ethanol, meprobamate and tramadol, and 6)- the presumed ingested doses of benzodiazepines, imidazopyridine-type hypnotic drugs and antipsychotic drugs, using the dose-equivalence between drugs among each class according to published tables [13,14]. The absence of SRI exposure in the non-SRI-

exposed patients was assessed on the absence of SRI prescriptions as well as the absence of history of SRI overdose, based on the medical report. Matching was first made according to gender and co-ingestion of a cardiovascular medication to obtain a perfect matching on these two parameters. As for the other categories, matching was made to minimize the Euclidean distance between the SRI and control groups. When considering the variables other than the matching variables, comparison between both groups was made using conditional logistic regression. Other comparisons were performed using Fisher exact tests and Man-Whitney tests as required. P-values for univariate analyses were obtained using likelihood ratio tests for nested models. Quantitative data are expressed as median [25-75-percentiles] and qualitative data as %. Significance was set at $p < 0.05$. Analysis was made using the R software version 3.0.1 [15], additional package survival [16], and SARP, a set of R scripts written by a statistician.

Results

During the 4 year study, 882 poisoned patients were admitted to our emergency department, including 148 patients who were thought to have co-ingested SRI in overdose (16.7%). These SRI-exposed patients were matched in a 1-to-2 ratio to 296 non SRI-exposed patients (Table 2). The ingested SRIs included escitalopram (22%), venlafaxine (20%), fluoxetine (19%), citalopram (15%), paroxetine (11%), sertraline (7%), milnacipran (2%), duloxetine (2%) and fluvoxamine (1%). The main co-ingested drugs and their dose-equivalence are shown in Table 2. No SRI-exposed patient had taken a cardiovascular medication in overdose. Four SRI-exposed patients who co-ingested their cardiovascular medications at usual doses were matched for this criterion with eight patients in the control group.

Based on patients' chart review, five SRI-exposed patients presented serotonin syndrome, diagnosed using Sternbach's (n=4) and Hunter serotonin toxicity criteria (n=5) (Table 3); however, diagnosis had been assessed in only one patient (0.7%) by the physicians in charge. Twenty patients (14%) presented at least one criterion among all serotonin syndrome criteria. Additionally, at least two out of the ten Sternbach's criteria

and two out of the nine Hunter serotonin toxicity criteria were missing in each patient's chart.

Outcome of SRI-exposed patients is presented in Table 4. Two patients presented seizures and one citalopram-poisoned patient QT prolongation without clinical consequences. No cardiac failure or membrane-stabilizing effects were observed. Using a conditional logistic regression analysis, the onset of seizures ($p = 0.04$) and serotonin syndrome ($p = 0.01$ when using Sternbach's criteria and $p = 0.004$ when using Hunter serotonin toxicity criteria) was significantly increased in the SRI group in comparison to the control group (Table 4). Among the serotonin syndrome criteria, hyperreflexia ($p = 0.001$), fever ($p = 0.01$), incoordination ($p = 0.02$), tremor ($p = 0.02$) and myoclonus ($p = 0.04$) were more significantly reported in the SRI group (Table 3). In contrast, there were no significant differences regarding consciousness impairment, vital signs, and ECG abnormalities between SRI- and non-SRI-exposed patients on emergency department admission (Table 4).

Management of SRI-exposed patients included gastro-intestinal decontamination (3%, charcoal administration [N=3/148] and gastric lavage [N=1/148]), mechanical ventilation (3%), vasopressors (0.7%) and antidote administration (10%, flumazenil [N=11/148], naloxone [N=1/148], and N-acetylcysteine [N=3/148]). Eight patients (5%) were transferred to the intensive care unit. No patient died. Although the percentage of patients referred to the intensive care unit did not differ between the two groups, SRI-exposed patients more frequently required mechanical ventilation than the controls ($p = 0.03$) (Table 4).

Discussion

Over the last few decades, the incidence of SRI poisoning has regularly increased in parallel to SRI prescriptions [17]. From 1988–1994 to 2005–2008, antidepressant use increased by nearly 400% in the US population for all ages [18]. Interestingly, more than 5% of the French population is treated with an antidepressant drug and 80% of these drugs are SRIs [19]. Among the 882 poisoned patients admitted to our emergency department during 4 years, 148 (16.7%) were exposed to at least one SRI, in agreement

with previous reports including in the 1995 French multicenter study [20]. Additionally, escitalopram, venlafaxine and fluoxetine were the most common SRIs in our series, consistent with the fact that these SRIs currently represent the three most commonly prescribed antidepressants in France [21].

Regarding demographic characteristics, our SRI-exposed patients did not significantly differ from the other drug-exposed patients, except, as expected, for a significantly higher prevalence of past medical history of depression and suicide attempts (Table 4). Similarly, our SRI-exposed patients were comparable to the SRI-exposed patients described in other published series [22-24].

The main recognized complications of SRI poisoning are serotonin syndrome, seizures and QT prolongation [6]. Seizures are a well-known complication of SRI poisoning, with an incidence of 2% [1,6,9], explained by the cerebral accumulation of serotonin [25] and possibly representing the ultimate expression of serotonin syndrome as shown in one animal study [26].

Serotonin syndrome was underdiagnosed and identified by the physicians in charge in only one (0.7%) of our SRI-exposed patients while the retrospective analysis of patients' charts found signs and symptoms suggestive of serotonin syndrome in more than 14% of the cases, showing that no appropriate examination was undertaken regarding this specific toxicity. Misdiagnosis of serotonin syndrome has been previously acknowledged [27] and the use of more sensitive and specific criteria like the Hunter serotonin toxicity criteria [12] is encouraged to facilitate the diagnosis, especially in the emergency department [7,8]. Hyperreflexia, fever, incoordination, tremor and myoclonus were the most frequent signs suggestive of serotonin syndrome in our series. In contrast, spontaneous, ocular or inducible clonus, which represents the most specific finding [7], was missing in most of our cases, with no possibility to retrospectively differentiate between their non-presentation by the patients and their non-report by the physicians in charge. Hyperreflexia appeared to be a more sensitive and useful alerting sign for serotonin toxicity urging physicians to search for clonus and tremor. In a previous work, hyperreflexia was the most common sign, reported in 46% of escitalopram-poisoned patients if escitalopram was ingested alone and 27% of the patients if escitalopram was ingested with sedative drugs [28]. Interestingly, serotonin toxicity was less common if

co-ingestants were taken with escitalopram (3% vs. 15%), supporting our findings. Since more than 85% of the physicians have been reported to be unaware of serotonin syndrome and its diagnosis [7,27], education still appears mandatory. Accordingly, early recognition of the serotonin syndrome is required to avoid progression to multiorgan failure and to decide whether or not to administer specific treatments like muscle paralyzing agents, chlorpromazine, and cyproheptadine [7,8].

In our series, only one patient presented QT prolongation without further arrhythmia. This low rate of QT abnormalities could be explained by the relatively low maximal presumed ingested doses (1.5 g venlafaxine, 600 mg escitalopram and 600 mg citalopram). Among SRIs, QT abnormalities mostly occur in relation to citalopram and escitalopram overdose: the odds ratio of citalopram resulting in QT prolongation is 5 times that of sertraline [6,28]. However, patients ingesting up to 600 mg citalopram (30 times the daily dose) are usually free from QT abnormalities [29]. Similarly, incidence of seizures was relatively low in our series in comparison to other reported series [1,6], however this is in agreement with the relatively low doses ingested by our patients. Interestingly, patients who ingested up to 1.9 g citalopram were reported not to have developed any seizures [29].

Given the increasing use of SRIs, we aimed to investigate whether SRIs contributed (or not) to the worsening of acute multidrug poisonings admitted to the emergency department. To minimize the possible role of confounding factors, we chose to match the SRI-exposed patients to non-SRI exposed patients with a 1:2 ratio. Admission of poisoned patients to ICU was low in our series, as previously reported in similar cohorts [22,24,30], and did not differ between SRI- and non SRI-exposed patients. Consistently, monitoring of SRI-exposed patients in the emergency department has been recommended as safe, in the absence of life-threatening conditions or marked serotonin syndrome [30]. In contrast, onset of seizures, serotonin syndrome and requirement for mechanical ventilation were significantly increased in our SRI-exposed patients in comparison to the controls. Requirement for mechanical ventilation could be explained by the trend to a lower use of flumazenil to reverse BZD-attributed coma in the subgroup of the poly-intoxicated patients who concomitantly ingested an SRI and were admitted to the intensive care unit in comparison to the controls (2 out of 8 patients

(25%) vs. 9 out of 17 (53%), $p = 0.20$).

This study has several significant limitations due to its methodology based on the retrospective evaluation of patients' charts. Patient selection was based on the reported ingested toxicants and exposure to SRIs was not systematically confirmed by toxicological analysis, but routinely left to the opinion of the physicians in charge. As previously suggested [28], we considered that ingested doses determined according to patient reports, history from ambulance officers and firefighters, friends and family, and presence of empty drug containers could be considered as a reasonable estimate of the true ingested dose, limiting sources of inaccuracy. Our goal was to help the emergency physicians in evaluating the risks of SRI exposure, as they would do it in real life, since toxicological analysis may not be easily available in the majority of health facilities. In some cases only a single ECG was recorded; however, at least one ECG was available in all selected cases. Moreover, the limited number of included SRI-exposed patients may have underpowered our analysis to identify all factors associated with SRI exposure, requiring the confirmation of our findings in a larger multicenter cohort study. Although non-specific SRIs such as venlafaxine are significantly more likely to cause seizures, coma, cardiotoxicity, and serotonin toxicity than specific SRIs in case of massive ingestions [1,6], we decided to aggregate all SRI together in our series with relatively limited presumed ingested doses. Interestingly, results of our matched analysis remained unaltered if patients with exposures to venlafaxine were excluded from the analysis.

In conclusion, SRI-exposed patients admitted to the emergency department more frequently present seizures and require mechanical ventilation than non-SRI-exposed ones. One remarkable finding is that serotonin syndrome remains still underdiagnosed by emergency physicians, thus justifying sustained efforts to improve serotonin toxicity recognition.

Acknowledgment

The authors would like to thank Mrs. Alison Good (Scotland, United Kingdom) for her helpful review of the manuscript.

References:

1. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2003; **96**:369-74.
2. Wong A, Taylor DM, Ashby K, Robinson J. Changing epidemiology of intentional antidepressant drug overdose in Victoria, Australia. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; **44**:759-64.
3. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010; **81**:1139-42.
4. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol* 2013;**51**:949-1229.
5. Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self-drug-poisonings over a 10-year period. *Hum Exp Toxicol* 2004; **23**:507-11.
6. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; **42**:277-85.
7. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014; **348**:g1626.
8. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; **352**:1112-20.
9. Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; **59(Suppl 15)**:42-8.
10. Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, Cobaugh DJ, Chyka PA, Woolf AD, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2007; **45**:315-32.

11. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; **148**:705-713.
12. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM 2003; **96**:635-42.
13. Ashton CH. Benzodiazepines: How the workand how to withdraw. Drug and dependence. Harwood Academic Publishers London 2002.
14. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2003; **64**:663-7.
15. R Core Team. R: A language and environment for «statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2013. Available at: <http://www.R-project.org/> /June 28 2014
16. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling «Survival Data: Extending the Cox Model. Springer New York 2000.
17. Handley SA, Flanagan RJ. Drugs and other chemicals involved in fatal poisoning in England and Wales during 2000-2011. Clin Toxicol 2014; **52**:1- 12.
18. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q, NCHS data brief. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008. 2011 (76). Available at: www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76.pdf /June 28 2014
19. ANSM. Study on prescription and consumption of antidepressants drugs in France. Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b422fa2ce0f866ab59f6ee2e5ca590c6.pdf /June 28 2014
20. Staikowsky F, Uzan D, Grillon N, Pevirieri F, Hafi A, Michard F. [Voluntary drug poisoning cases admitted to an emergency care unit]. Press Med 1995; **24**:1296-1300.

21. ANSM. Prescription drug sale in France in 2011, 2012. Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e689f733291d5ddb09f0cccf93e438.pdf / 28 June 2014.
22. Novack V, Jotkowitz A, Delgado J, Novack L, Elbaz G, Shleyfer E, et al. General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *Eur J Intern Med* 2006; **17**:485-9.
23. Hendrix L, Verelst S, Desruelles D, Gillet J-B. Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. *Emerg Med J* 2013; **30**:e9.
24. Maignan M., Pommier P., Clot S., Saviuc P., Debaty G., Briot R., Carpentier F. and Danel V. Deliberate Drug Poisoning with Slight Symptoms on Admission: Are there Predictive Factors for Intensive Care Unit Referral? A three-year Retrospective Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 114: 281–287.
25. Albertson TE, Peterson SL, Stark LG. Anticonvulsant drugs and their antagonism of kindled amygdaloid seizures in rats. *Neuropharmacology* 1980; **19**:643-52.
26. Beaune S, Callebert J, Baud FJ, Risède P, Juvin P, Mégarbane B. Mechanisms of high-dose citalopram-induced death in a rat model. *Toxicology* 2012; **302**:248-54.
27. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999; **49**:871-4.
28. Van Gorp F, Whyte IM, Isbister GK. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann Emerg Med* 2009; **54**:404-8.
29. Personne M, Persson H, Sjöberg E. Citalopram toxicity. *Lancet* 1997; **350**:518-9.

30. Schwake L, Wollenschläger I, Stremmel W, Encke J. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med* 2009;**35**:266-74.

Table 1.

Diagnosis criteria of the serotonergic syndrome adapted from Sternbach [11] (1A) and from the Hunter serotonin toxicity criteria [12] (1B).

1A. Sternbach's criteria

1. Recent addition or increase in a known serotonergic agent
2. Absence of other possible aetiologies (infection, substance abuse, withdrawal, etc.)
3. No recent addition or increase of a neuroleptic agent
4. At least three of the following symptoms:
 - Mental status changes (confusion, hypomania)
 - Agitation
 - Myoclonus
 - Hyperreflexia
 - Diaphoresis
 - Shivering
 - Tremor
 - Diarrhoea
 - Incoordination
 - Fever

1B. Hunter serotonin toxicity criteria

- In the presence of a serotonergic agent:*
1. IF (spontaneous clonus = yes) THEN serotonin toxicity = YES
 2. ELSE IF (inducible clonus = yes) AND [(agitation = yes) OR (diaphoresis = yes)] THEN serotonin toxicity = YES
 3. ELSE IF (ocular clonus = yes) AND [(agitation = yes) OR (diaphoresis = yes)] THEN serotonin toxicity = YES
 4. ELSE IF (tremor = yes) AND (hyperreflexia = yes) THEN serotonin toxicity = YES
 5. ELSE IF (hypertonic = yes) AND (temperature > 38°C) AND [(ocular clonus = yes) OR (inducible clonus = yes)] then serotonin toxicity = YES
 6. ELSE serotonin toxicity = NO

Table 2.

Parameters used to match the serotonin reuptake inhibitor-exposed patients (SRI group) with the non-SRI-exposed patients (control group) (ratio: 1:2). Quantitative data are expressed as median [25-75-percentiles].

	SRI group (n=148)	Control group (n=296)	<i>p</i>
Age (years)	38 [26-50]	37 [27-47]	0.7
Sex-ratio (M/F)	1/4	1/4	1
Time from ingestion to hospital admission (h)	3 [2-6]	3 [2-6]	0.2
Cardiovascular medication co-ingestion	3%	3%	
Ethanol co-ingestion	22% 70 g [40-150]	21% 60 g [40-120]	0.5
Benzodiazepine co-ingestion (%) <i>Ingested equivalent diazepam dose</i>	71% 150 mg [80-300]	73% 135 mg [70-280]	0.4
Antipsychotic drug co-ingestion (%) <i>Ingested equivalent chlorpromazine dose</i>	12% 750 mg [175-2000]	11% 900 mg [275-2200]	0.8
Imidazopyrine-type hypnotic co-ingestion (%) <i>Ingested equivalent zolpidem dose</i>	8% 90 mg [50-300]	6% 95 mg [50-295]	0.7
Tramadol co-ingestion (%) <i>Ingested dose</i>	3 300 mg [115-1000]	6 300 mg [138-938]	0.9
Meprobamate co-ingestion <i>Ingested dose</i>	2 patients 2 and 4 g	3 patients 0.8, 2, and 4 g	0.4

p-values in bold are significant

Table 3.

Report of serotonin syndrome features among the serotonin reuptake inhibitor-exposed patients (SRI group) compared to the non-SRI-exposed patients (control group). Serotonin syndrome was evaluated according to Sternbach's criteria [11] or the Hunter serotonin toxicity criteria [12] based on patients' charts. We calculated the percentages of patients presenting each symptom/sign in relation to the total number of the charts where the symptom/sign had been sought by the physicians in charge.

	SRI group (n=148)	Control group (n=296)	p
Serotonin syndrome (according to Sternbach's criteria)	2.7% (4/148)	0% (0/296)	0.01
<i>Mental status change</i>	5.5% (8/146)	2.7% (8/290)	0.2
<i>Agitation</i>	4.0% (6/147)	2.7% (8/291)	0.4
<i>Myoclonus</i>	1.4% (2/146)	0% (0/293)	0.04
<i>Hyperreflexia</i>	13.2% (7/53)	0% (0/193)	0.001
<i>Diaphoresis</i>	0.7% (1/147)	0.3% (1/295)	0.6
<i>Shivering</i>	2% (3/147)	0.7% (1/147)	0.3
<i>Tremor</i>	2.7% (4/147)	0% (0/192)	0.01
<i>Diarrhea</i>	0% (0/147)	0% (0/295)	ND
<i>Incoordination</i>	30% (3/10)	0.7% (1/153)	0.03
<i>Fever(temperature >38°C)</i>	2% (3/147)	0% (0/296)	0.01
Serotonin syndrome (according to Hunter criteria)	3.3% (5/148)	0% (0/296)	0.004
<i>Spontaneous clonus</i>	1.4% (2/146)	0% (0/293)	0.04
<i>Inducible clonus</i>	0% (0/3)	0% (0/2)	ND
<i>Ocular clonus</i>	0% (0/1)	0% (0/0)	ND
<i>Agitation</i>	4.0% (6/147)	2.7% (8/291)	0.4
<i>Diaphoresis</i>	0.7% (1/147)	0.3% (1/295)	0.6
<i>Tremor</i>	2.7% (4/147)	0% (0/192)	0.01
<i>Hyperreflexia</i>	13% (7/53)	0% (0/193)	0.001
<i>Hypertonia</i>	0.7% (1/147)	0.3% (0/193)	0.6
<i>Fever (temperature >38°C)</i>	2% (3/147)	0% (0/296)	0.01

p-values in bold are significant.

Table 4.

Clinical characteristics, presentation and outcome of the serotonin reuptake inhibitor-exposed patients (SRI group) with the non-SRI-exposed patients (control group). Quantitative data are expressed as median [25-75-percentiles].

	SRI group (n=148)	Control group (n=296)	p
Past psychiatric disorders, including depression	123 (83%)	204 (69%)	0.01
Glasgow Coma Score (GCS)	15 [14-15]	15 [14-15]	0.9
Heart rate (/min)	85 [74-99]	87 [78-99]	0.4
Systolic blood pressure (mmHg)	114 [102-127]	116 [106-126]	0.4
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 [67-82]	75 [69-82]	0.5
Temperature (°C)	36.6 [36.0-37.2]	36.7 [36.1-37.3]	0.4
Capillary blood glucose (mmol/L)	5.2 [4.8-5.6]	5.3 [4.9-5.7]	0.7
Seizures	2 (1%)	0 (0%)	0.04
Serotonin syndrome <i>according to Sternbach's criteria</i>	4 (3%)	0 (0%)	0.01
<i>according to Hunter serotonin toxicity criteria</i>	5 (3%)	0 (0%)	0.004
Significant electrocardiogram modifications			
<i>Sinus tachycardia</i>	31 (21%)	71 (24%)	0.6
<i>Others</i>	2 (1%)*	0 (0%)	0.1
Antidote administration	14 (10%)	33 (11%)	0.1
<i>Flumazenil</i>	11 (7%)	17 (6%)	0.7
<i>Naloxone</i>	0 (0%)	2 (0.6%)	0.6
<i>N-acetylcysteine</i>	4 (3%)	16 (5%)	0.2
Gastrointestinal decontamination	4 (3%)	4 (1%)	0.06
Vasopressor infusion	1 (0.7%)	0 (0%)	0.2
Mechanical Ventilation	4 (3%)	1 (0.3%)	0.03
Admission to the intensive care unit	8 (5%)	17 (6%)	0.9

p-values in bold are significant

*One case of escitalopram-associated sustained atrial fibrillation and one case of citalopram-related QT prolongation (heart rate, 90/min; corrected QT interval, 460ms, using The Fossa QT nomogram)

Les résultats de cette étude nous ont confirmé que les éléments cliniques du diagnostic de syndrome sérotoninergique restent encore trop souvent méconnus par les médecins urgentistes, au moins au sein de ce centre. En effet, le diagnostic de syndrome sérotoninergique n'a été posé que dans un seul cas, alors que cinq patients validaient les critères de Hunter de toxicité sérotoninergique. Beaucoup de données étaient manquantes dans les dossiers pour permettre d'évaluer la présence ou non d'un syndrome sérotoninergique. A l'inverse, certains signes négatifs étaient retrouvés dans les dossiers renseignant l'absence d'un autre toxidrome : fièvre, rigidité musculaire et rhabdomyolyse pour le syndrome malin des neuroleptiques ; confusion, sécheresse des muqueuses, rétention aiguë d'urine et mydriase pour le syndrome anticholinergique associé aux antidépresseurs tricycliques par exemple. Les signes négatifs des toxidromes connus, par les médecins urgentistes étaient bien consignés dans les dossiers médicaux. Des critères sérotoninergiques de Sternbach ou de Hunter étaient retrouvés dans 15% des dossiers environ, sans qu'aucun élément ne nous laisse penser que le médecin en charge du patient n'ait noté ces signes dans le cadre de la recherche d'un syndrome sérotoninergique, confirmant la probable méconnaissance de cette toxicité spécifique.

La survenue de convulsions étaient un événement rare. Seuls deux patients ont convulsé, l'un intoxiqué au citalopram et l'autre à la venlafaxine. Aucun de ces deux patients n'était épileptique connu. L'allongement du QT n'a été noté que dans le dossier d'un seul patient ayant ingéré du citalopram. Alors que tous les patients intoxiqués par IRS avaient bénéficié d'un électrocardiogramme, seulement 80% des patients non exposés à un IRS ont eu un électrocardiogramme. Ceci pourrait nous indiquer que les médecins urgentistes sont sensibilisés à l'existence d'allongement de l'espace QT induit par les IRS, même si cet événement reste rare.

Nous n'avons pas noté d'épisodes de détresse respiratoire. Les données biologiques retrouvées dans les dossiers n'ont pas montré de cytolyse ni de cholestase associé à ces intoxications, ne plaidant pas en faveur de la survenue d'hépatite toxique. De façon similaire, nous n'avons pas noté d'épisode d'insuffisance rénale.

En termes de devenir, nous n'avons constaté aucun décès sur l'ensemble de la cohorte étudiée. Le taux d'admission en réanimation n'était pas différents dans le

groupe des patients exposés aux IRS et le groupe témoin. Cependant, nous avons constaté un recours à la ventilation mécanique, plus important dans le groupe des patients intoxiqués par un IRS, en raison exclusivement de troubles de la vigilance. Ce recours à la ventilation mécanique était plus important dans le groupe des patients intoxiqués par les IRS sans que cela ne puisse être imputé aux patients ayant convulsé, ces deux patients n'ayant pas été ventilé, et un seul des deux ayant été admis en réanimation, pour surveillance de son intoxication à la venlafaxine. Il semble donc bien exister une sur-morbidité après exposition par les IRS, essentiellement marquée par la survenue de convulsions et un recours plus important à la ventilation mécanique.

Cette étude nous a donc permis de montrer que les IRS avaient bien un impact en terme de gravité chez les sujets polyintoxiqués. Pour autant, nous souhaitons mieux comprendre les mécanisme de cette toxicité sérotoninergique, en se passant des aléas liés à l'importante variabilité chez l'homme. C'est pourquoi nous avons mis au point un modèle animal nous permettant de déterminer la dose létale 50 du citalopram et de tester des doses importante létale ou non, pour comprendre les phénomènes toxiques mis en jeu et vérifier la réponse attendue des antidotes.

Mechanisms of high-dose citalopram-induced death in a rat model

Sébastien Beaune^{a,b}, Jacques Callebert^{a,c}, Frédéric J. Baud^{a,d,e}, Patricia Risède^a, Philippe Juvin^{b,d},
Bruno Mégarbane^{a,d,e,*}

^a *INSERM U705, CNRS UMR8206, Neuropsychopharmacologie des addictions, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Paris, France*

^b *Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'accueil des Urgences, Paris, France;*

^c *Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Service de Biochimie, Paris, France;*

^d *Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75205, Paris, France*

^e *Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Réanimation Médicale et Toxicologique Paris, France*

* Corresponding author at: Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France. Tel: +33 149958961; fax: +33 149956578 ; *E-mail address*: bruno-megarbane@wanadoo.fr

ABSTRACT

Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, is generally considered to be of low toxicity. However, serotonin syndrome, seizures, electrocardiographic abnormalities as well as respiratory failure and death have been described in patients with citalopram overdose. The mechanisms of severe toxicity remain unclear. Our objective was to study the mechanisms of death following high-dose citalopram administration in Sprague Dawley rats. The median lethal dose (MLD) of intraperitoneal (i.p.) citalopram was measured using Dixon & Bruce's up-and-down method at 102 mg/kg. Dose-effect relationships of citalopram-induced clinical features, alterations in arterial blood gas and plethysmography, and disturbances in blood lactate, plasma and platelet serotonin concentrations were studied. Seizures were significantly increased in rats receiving 80% and 120% of citalopram MLD versus controls ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). A significant decrease in body temperature was observed after 90 min in rats treated with doses $> 60\%$ MLD in comparison to controls ($p < 0.05$). The occurrence of serotonin behavioural syndrome was comparable in all groups. Citalopram administration did not result in significant hypoxemia, hypercapnia, and lactate elevation. However, a significant moderate increase in the inspiratory time ($p < 0.05$) accompanied with an expiratory braking was observed. A significant dose-related linear decrease in platelet serotonin and increase in plasma serotonin concentrations were measured ($p < 0.05$). Pre-treatments of rats receiving 120% of citalopram MLD with diazepam (1.77 mg/kg) and cyproheptadine (17.1 mg/kg) prevented seizures and death, but propranolol pre-treatment was ineffective. Neuroprotection with diazepam and cyproheptadine was not associated with decreased serotonin plasma concentrations. In conclusion, citalopram-induced deaths resulted from seizures in relation to serotonin release, whilst respiratory and metabolic toxicity was mild. Our observations support the role of serotonin-induced neurotoxicity in citalopram overdose and suggest that cyproheptadine and benzodiazepines, but not beta-blockers, may have a role in the management of citalopram toxicity.

Keywords: Citalopram; Cyproheptadine; Fatality; Overdose; Plethysmography; Respiratory effects; Seizure; Serotonin syndrome; Toxicity

1. Introduction

The prescription of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) is increasing world-wide due to fewer toxic effects in comparison to cyclic antidepressants (Whyte et al., 2003). In 2010, the American Association of Poison Control Centers reported 45,095 SSRI and 12,619 cyclic antidepressant exposures responsible for 97 versus 349 severe poisonings (0.21 and 2.8% of all exposures respectively) and 6 versus 21 deaths (0.01 and 0.17% of all exposures respectively) (Bronstein et al., 2011). SSRI overdoses generally have only mild clinical features, even in large ingestions; common clinical features include sinus tachycardia, diastolic hypertension, headache, drowsiness, and minor digestive troubles (Isbister et al., 2004). The most significant complication is serotonin syndrome which is reported in up to 15% of SSRI overdoses, in relation to an excess of extracellular serotonin activating various serotonin receptors including serotonin 2A receptors in the central nervous system (Boyer and Shannon, 2005; Sun-Edelstein et al., 2008). Serotonin syndrome was first defined in 1991, based on non-specific diagnostic criteria, including clonus, agitation, seizures, and hyperthermia (Sternbach, 1991). More recently, alternative diagnostic criteria (the Hunter Serotonin Toxicity Criteria) have been proposed (Isbister et al., 2007).

Citalopram is considered the most selective SSRI (Hyttel, 1994). Citalopram overdose can be associated with serotonin syndrome, QT prolongation, and seizures in both adults and children (Isbister et al., 2004; Waring et al., 2008; Hayes et al., 2010; Klein-Schwartz et al., 2012). In 30% of citalopram overdoses with ingested doses ≥ 600 mg, QRS widening may also occur, while cardiac failure and arrhythmias are exceptional (Personne et al., 1997). In a few cases, life-threatening respiratory failure has been reported and attributed to citalopram toxicity in the absence of aspiration pneumonia or cardiogenic pulmonary oedema (Chechani, 2002; Kelly et al., 2003; Jimmink et al., 2008). However, fatalities remain rare and usually result from concentrations 20 to 25 times greater than the therapeutic range (Glassman, 1997).

The mechanisms of death resulting from citalopram overdose remain unknown. There have been few animal studies published and these focus on citalopram-induced cardiotoxicity and serotonin syndrome at supra-therapeutic doses (Boeck et al., 1984;

Kalueff et al., 2008). The aim of our study was to investigate the mechanisms of high-dose citalopram-induced toxicity and death, in particular to understand the contribution of serotonin syndrome.

2. Methods

All experiments were carried out within the ethical guidelines established by the National Institutes of Health and the French Ministry of Agriculture. The experimental protocols were approved by our institutional ethics committee (N° P2.FB.047.08).

2.1. Animals

Male Sprague–Dawley rats (Janvier, France) weighing between 250 and 350 g at the time of experimentation were used. Animals were housed for 5 days before experimentation in an environment maintained at 21 ± 0.5 °C with controlled humidity and a light-dark cycle (lights on between 8:00 a.m. and 8:00 p.m.). Standard pellet diet and tap water were provided *ad libitum*. Following each experiment, rats were euthanized using a carbon dioxide chamber.

2.2. Drugs

Citalopram (Lundbeck a/s, Denmark), cyprohepatdine (Teofarma, France), diazepam (Francopia, France), and propranolol (Astrazeneca, France) were purchased. Citalopram and propranolol were used at 40 and 5 mg/ml, respectively. Cyprohepatdine and diazepam were diluted in saline to obtain solutions at 8 and 2 mg/ml, respectively.

2.3. Catheter implantation for blood sampling

The day before the study, animals were anesthetized with intraperitoneal (i.p.) 70 mg/kg ketamine (Ketalar[®]) and 10 mg/kg xylazine (Rompum[®]). The femoral artery was catheterized using 30 cm-silastic tubing with external and internal diameters of 0.94 and 0.51 mm, respectively (Dow Corning Co., Midland, MI). Arterial catheters were subcutaneously tunneled and fixed at the back of the neck. Heparinized saline was injected into the catheter to prevent thrombosis and catheter obstruction. Rats were

then returned to their individual cages for a minimum 24 h-recovery period, to allow complete anesthesia washout.

On the day of experimentation, rats were placed in horizontal Plexiglas cylinders (6.5 cm-internal diameter, up to 20 cm-adjustable length) (Harvard Apparatus, Inc. Holliston, MA, USA), modified by the addition of several holes at the cephalic end to prevent CO₂ rebreathing. Before drug administration, the catheter was exteriorized, flushed, and its patency verified.

2.4. Clinical findings

Body temperature was monitored using rectal probes before (T₀), and at 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, and 240 min after i.p. injection of citalopram or its solvent. The serotonin syndrome was quantified using the behavior serotonin syndrome (BSS) scale (Darmani and Ahmad, 1999). Seizures and death occurrence was noted.

2.5. Measurement of arterial blood gases and lactate concentrations

To analyze arterial blood gases, 100 µl-arterial blood were sampled before (T₀), and at 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, and 240 min after i.p. injection of citalopram or its solvent. Samples were immediately analyzed using Rapidlab[®] 248 (Bayer Diagnostics, Germany). Every hour, 200 µl heparinized 0.9% NaCl were administered through the arterial catheter to reduce the risk of catheter clotting and to compensate for volume losses. To measure lactate concentrations, 10 µl-arterial blood were sampled before (T₀), and at 20, 60, and 120 min after i.p. administration of citalopram or its solvent and were immediately analyzed using Lactate Scout[®] (EKF diagnostic, Germany).

2.6. Measurement of plasma and platelet serotonin concentrations

To measure plasma serotonin concentrations, 500 µl-arterial blood were sampled before (T₀), and at 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, and 240 min after i.p. injection of citalopram or its solvent. To measure platelet serotonin concentrations, 1000 µl-arterial blood samples were collected before (T₀), and at 30, 90, 150 and 240 min after i.p. injection of citalopram or its solvent. Blood samples were collected in tubes containing

citrate. Platelet rich plasma (PRP) was prepared by centrifugation of citrated blood at 200 g for 15 min at room temperature. The PRP was collected and centrifuged at 2000 g (4°C, 15 min). Platelets were counted, and PRP was further centrifuged at 2000 g for 10 minutes to harvest separately the platelet pellets and the platelet-poor plasma (also referred as plasma). Plasma and platelet aliquots were immediately frozen at -80°C until measurement (<1 month). Serotonin concentrations were measured using high-performance liquid chromatography as previously described (Kema et al., 1993).

2.7. Whole-body plethysmography

Four days before the study, temperature transmitters (DSI, Chatillon, France) were implanted in the peritoneal cavity. Rats were then returned to their individual cages for a minimum 72 h recovery period. Ventilatory parameters were recorded in a whole-body plethysmograph by the barometric method previously described (Bartlett and Tenney, 1970) and validated (Villa et al., 2007). The day of experimentation, rats were placed in a rectangular Plexiglas chamber with a 3 l volume connected to a reference chamber of the same size by a high-resistance leak to minimize the effect of pressure changes in the experimental room. The animal chamber was flushed continuously with humidified air at a 5 l/min rate. During the recording periods, the inlet and outlet tubes were temporarily clamped and pressure changes associated with each breath were recorded using a differential pressure transducer (Validyne MP, 45 ± 3 cm H₂O, Northridge, CA), connected to the animal and reference chambers. During each measurement, calibration was performed by three injections of 1 ml air into the chamber. Ambient temperature was then noted. The spirogram was recorded and stored on a computer with an acquisition data card (PCI-DAS 1000, Dipsi, Chatillon, France) using respiratory acquisition software (Acquis1 Software, CNRS, Gif-sur-Yvette, France) for analysis off-line.

This technique was validated daily with a series of leak tests (leak was signalled when reduction in the signal amplitude exceeded 33% in 5 s) (Bonora et al., 2004). The quantification threshold corresponded to a minimum air volume injection of 30 µl. Within the range of tested volumes (0.1–3 ml), measurements were linear. The mean coefficient of intra-day variability (four series of 5 measurements carried out the same

day) was $1.32 \pm 0.18\%$. The mean coefficient of inter-day variability (25 measurements carried out on 3 different days) was $1.69 \pm 0.11\%$. We verified that the mean CO_2 measured using an Ohmeda 5250 RGM capnograph (rebreathing test) during clamping periods did not exceed 0.6% of the air contained in the chamber.

During the experiment, the first measurement was performed after a 30–60 min period of accommodation, when the animal was quiet but not in deep or rapid eye movement sleep which can be grossly estimated from observing their behaviour, response to noise, and pattern of breathing. The animal was then gently removed from the chamber for i.p. injection, and replaced in the chamber for the remaining measurements. Ventilatory parameters were recorded at 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, and 240 min, each recording lasting about 60 s. The following parameters were measured: the tidal volume (V_T), the inspiratory time (T_i), the expiratory time (T_E), and the total respiratory time (T_{TOT}). Additional parameters were calculated: the respiratory frequency (f) and the minute ventilation ($V_E = V_T * f$). After sacrifice, rat lungs flotation on water surface was tested to check for the absence of pulmonary oedema.

2.8. Study designs

2.8.1. Study 1 - Determination of citalopram median lethal dose (MLD)

We used the up-and-down method of Dixon-Bruce (Bruce, 1985) to limit the number of required animals, as follows: The first rat receives 157 mg/kg citalopram i.p., the estimated 50% lethal dose in rat as kindly provided by the manufacturer, Lundbeck A/S (unpublished data). If the rat survives, the next animal receives a dose 1.3-fold more than this previous dose and so on until the trend changes (i.e. an animal dies). Then, the next animal receives a dose 1.3-fold less than the dose that was lethal for its predecessor. This method progressively brackets the MLD, permitting use of fewer animals than classic MLD designs. Three series starting with 157 mg/kg, 120 mg/kg (1.3-fold less), and 204 mg/kg (1.3-fold more) were used. Animals were observed at 1, 2, 3, 4, and 24 hours after citalopram injection and then daily during one week. The total number of animals required depends on the accuracy of the initial estimation of the

MLD. The MLD is then determined by the final dose, the fixed percentage of dose change chosen, and the pattern of animal outcome.

2.8.2. Study 2 - Description of citalopram toxicity

Temperature, incidence of seizures, BSS, and death were determined in four groups of randomized rats receiving saline and 60%, 80%, and 120% of citalopram MLD (N=8 /group). Time between citalopram injection and occurrence of seizures and death was measured. Ventilation parameters were measured using whole-body plethysmography in two groups of randomized rats receiving saline and 80% of citalopram MLD (N=8 /group). Arterial blood gases were measured in three groups of randomized catheterized rats receiving saline, 60%, and 80% of citalopram MLD (N=8 /group). Blood lactate concentrations were measured in two groups of randomized catheterized rats receiving saline and 80% of citalopram MLD (N=8 /group). Plasma and platelet serotonin concentrations were measured in five groups of randomized catheterized rats receiving saline, 6%, 30%, 60%, and 80% of citalopram MLD (N=4/group). Four groups of randomized catheterized rats receiving saline, 30%, 60%, and 80% of citalopram MLD (N=4 /group) were used to determine the dose-effect relationships between plasma and platelet serotonin concentrations and citalopram doses.

2.8.3. Study 3 – Investigation for neuroprotective pretreatments

To understand the mechanisms of citalopram toxicity, we tested the protective effects of pre-treatment with various drugs (diazepam, cyproheptadine, and propranolol) on citalopram-induced seizures administered at 120% of its MLD. These drugs were administered i.p. 15 min before citalopram injection. We used the up-and-down method as previously described (Bruce, 1985) to determine the median protective dose of each drug. The initial dose regimen were chosen as follows according to previously published protocols: 2 mg/kg diazepam (Derlet and Albertson, 1989), 10 mg/kg cyproheptadine (Ma et al., 2008), and 10 mg/kg propranolol (Nisijima et al., 2001). We used the occurrence of seizure as outcome to modify the dose (1.3-fold less or more) administered to the next treated rat in order to obtain a protective effect against seizures.

2.9. Statistical Analysis

Results were expressed as mean \pm SEM. Regarding plethysmography, T0 was the mean of three baseline measurements. For each parameter, we compared the baseline value (T0) to the values at each measurement time using a two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures followed by multiple comparison tests using Bonferroni's correction. All tests were performed using Prism v5.0 (Graphpad Software, INC., San Diego, CA). *p*-values of less than 0.05 were considered significant.

3. Results

3.1. Determination of citalopram MLD

Citalopram MLD by the i.p. route in this rat model was 102 mg/kg (Fig. 1).

3.2. Description of citalopram toxicity

For all of the studied parameters, baseline values were not significantly different between the tested groups. At 120% of its MLD, all animals developed seizures followed by death. No BSS occurred before seizures. At 80% of its MLD, citalopram induced death (23%), seizures (50%), and BSS (23%). Only rats that developed seizures died except one, which presented no BBS. None of the rats that developed BBS died. At 60% of its MLD, citalopram induced death (17%), seizures (25%) but no BSS. All rats that died developed seizures, however, without prior BBS.

Death rate was significantly higher in the 120% MLD group ($p < 0,001$). Seizures were recurrent (2.7 ± 0.4 /rat) however not sustained (duration < 10 s). They were significantly more frequent in the 120% and 80% MLD groups in comparison to the saline group ($p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively) and in the 120% MLD group in comparison to the 60% and 80% MLD groups ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). Time from citalopram administration to seizures, and from seizures to death, were 20.8 ± 1.7 and 27.7 ± 5 min respectively. There was no significant difference between the groups in the incidence of BSS. Body temperature significantly decreased in the 60% ($p < 0.01$) and 80% MLD groups

($p < 0.001$) in comparison to controls (Fig. 2). These differences were observed later than 90 min after citalopram administration. As all rats receiving 120% of citalopram MLD died before 90 min, change in body temperature was not observed in this group.

No significant differences were observed between the groups regarding arterial blood gases and blood lactate concentrations (data not shown). Similarly, no significant differences were observed with the plethysmography parameters when using the AUC, except for inspiratory time in the 80% MLD group in comparison to controls at 180, 210, and 240 min post-injection ($p < 0.05$, Fig. 3). Increased T_I did not result in any significant reduction in f . However, we observed a remarkable alteration in the ventilation pattern known as expiratory braking (Fig. 4). After sacrifice, rat lungs floated in all the groups when laid on water surface, suggesting the absence of pulmonary oedema.

A significant increase in plasma serotonin concentrations as well as a significant decrease in platelet serotonin concentrations were observed in rats treated with increasing doses of citalopram (Fig. 5). A linear dose-effect relationship was assessed for both effects on plasma and platelet serotonin concentrations with $R^2 = 0.94$ and 0.90 , respectively.

3.3 Investigation of neuroprotective pretreatment

The neuroprotective effects of three pre-treatments including diazepam, cyproheptadine, and propranolol were studied in citalopram-intoxicated rats (dose: 120% of its MLD). The median protective dose of diazepam and cyproheptadine against the occurrence of seizures and death within the first 2 hours after citalopram administration were 1.77 and 17.1 mg/kg, respectively. No death was observed when treated with citalopram doses superior to 1.6 and 16.9 mg/kg, respectively. When pretreated with propranolol, all rats developed seizures and died up-to one hour after citalopram administration. The neuroprotective effects of diazepam (1.77 mg/kg) and cyproheptadine (17.1mg/kg) pre-administration were not related to an alteration in the plasma and platelet serotonin concentrations in comparison to controls (Fig. 6).

4. Discussion

Serotonin-induced seizures were the most important mechanism of death in this rat model of citalopram toxicity, whilst respiratory and metabolic effects did not seem to play a role. Serotonin syndrome and seizures were prevented using diazepam and cyproheptadine pretreatments which appeared protective against citalopram-induced neurotoxicity in contrast to propranolol.

Citalopram overdose causes serotonin-mediated neurotoxicity; however, this does not necessarily result in severe morbidity. Seizures appeared as the most important pattern of citalopram-related neurotoxicity. All rats except one presented seizures before death, with a rather short latency between both events. Citalopram has proconvulsive effects at elevated doses (50 mg/kg, i.p.) while, in contrast, it has been shown to significantly increase seizures at lower doses (0.5 and 1 mg/kg, i.p.) (Bahremand et al., 2011). Seizures may be attributed to citalopram-induced direct neurotoxicity in relation to either serotonin accumulation in serotonergic synapses, activation of its different receptors including 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₇ (Bagdy et al., 2007) or damage to serotonergic synaptic terminals as assessed with cocaine (Giorgi et al., 2005). Indirect mechanisms of seizures in relation to citalopram-induced respiratory (Kelly et al., 2003) or cardiac toxicity including QT lengthening (Isbister et al., 2004) seem less probable as assessed by the absence of any significant alterations in arterial blood gases and lactate in our study. Marked hypothermia was observed in our rats. Interestingly, by contrast to humans where hyperthermia is constantly observed in severe poisonings, citalopram-induced abnormal thermoregulation may result in either hypo- or hyperthermia in rodents (Abdel Fattah et al, 1995).

In our rat model, citalopram overdose resulted in neither respiratory failure (hypoxemia) nor alveolar hypoventilation (hypercapnia). To our knowledge, respiratory toxicity has never been clearly assessed in citalopram overdoses (Jimmink et al., 2008). However, based on our plethysmography observations, significant changes in respiratory pattern occurred, including a three-time expiration pattern instead of the usual two-time pattern observed in controls; however, this was not associated with significant change in expiration duration or respiratory rate. This alteration, known as

“expiratory braking”, was reported in newborns and premature individuals from different species (Te Pas et al., 2009). Expiratory braking is known to be, at least partially, linked to a persistent inspiratory muscular activity during expiration, with a consequent increase in the teleexpiratory volume and an improvement in hematosis (Vizek and Bonora, 2001). Expiratory braking has been described in humans and animals as struggling mechanisms against hypoxia and hypercapnia (Bonora and Vizek, 1999), which were not observed in our model. In the literature, expiratory braking was attributed to either 1) serotonin-related bronchospasm (Kabara et al., 2003), 2) expiratory diaphragm contractions (Vizek and Bonora, 1998), 3) airway obstruction (Tuck et al., 2001), or 4) adaptation mechanism in ventilation control centers including the bulbar expiratory centers, the pneumotoxic center, and the hypothalamus (Abu-Shaweesh et al., 1999). The exact significance of the expiratory braking seen in our model of citalopram toxicity remains to be clarified.

Additionally, we observed a significant delayed T_i increase in rats treated with citalopram at 80% of its MLD group at 180 and 240 min post-injection ($p > 0.05$, data not shown). These modifications did not significantly altered the AUC values. We hypothesize that T_i increase was used as a mechanism of defense allowing improvement in alveolar gas exchange to avoid hypoxemia. Both expiratory braking and delayed T_i increase suggested that citalopram-intoxicated animals behave as they were in hypoxemic situation.

To investigate serotonin-induced neurotoxicity, we used platelet 5-HT reuptake as this has been previously shown to be a pertinent model to assess brain serotonergic function (Fisar et al., 2005). Citalopram overdose in rats led to dose-dependent serotonin depletion in platelets with a rapid and huge subsequent increase in plasma serotonin concentrations (Fig. 5). Inhibition of serotonin re-uptake is related to the inhibition of the *Serotonin Reuptake Transporter* (SERT), an identical high-affinity serotonin transporter in both plasma membranes of neurons and platelets (Fisar et al., 2005). We further hypothesize that the observed alterations in plasma serotonin concentrations resulted from the modified equilibrium between citalopram-induced serotonin release from platelets and its physiological catabolism by either the monoamine oxidase A or its glucuro- and sulfo-conjugation. Here, linear dose-effect

relationships regarding citalopram-induced inhibition of serotonin re-uptake were obtained, as higher doses could not be administered due to rat seizures and death.

We identified two potential protective drugs against citalopram-induced seizures, including diazepam, a GABA-receptor agonist and cyproheptadine, a 5-HT₂ receptor antagonist, at 1.77 mg/kg and 17.1 mg/kg, respectively. Both drugs protected against death. Diazepam acted probably as anticonvulsant drug by a non-specific serotonin pathway against citalopram-induced serotonin toxicity. Cyproheptadine, considered in humans as the first-line antidote to treat life-threatening serotonin syndrome, was also protective against citalopram-induced seizures in our rat model at 17.1mg/kg as previously shown at 10 mg/kg in rat tryptophan-induced serotonin syndrome (Ma et al., 2008). It specifically acted by blocking 5-HT₂ receptors, which are known to be involved in the development of serotonin syndrome (Boyer and Shannon, 2005). Propranolol which was shown to be effective to reduce 5-hydroxy-L-tryptophan-induced serotonin syndromes in rats (Nisijima et al., 2001) and consequently proposed to treat SSRI-mediated serotonin syndromes in humans (Guzé and Baxter, 1986) was not effective in our model of citalopram-induced toxicity. However, due to its high liposolubility and rapid diffusion, we cannot rule out that possible protective effects against citalopram-induced toxicity were masked by direct propranolol-induced neurotoxicity. Our findings support the more recent recommendations no to use this drug in SSRI-related serotonin syndrome (Isbister et al., 2005; Boyer and Shannon, 2005).

Regarding the mechanism of neuroprotection, drug-related inhibition of citalopram-induced serotonin release from platelets was ruled out. Diazepam protective effects are probably mediated by the anticonvulsant activity resulting from γ -aminobutyric acid (GABA) receptor inhibition, which is well known to increase neuronal seizure activity (Derlet and Albertson, 1990). In contrast, cyproheptadine, a 5-HT₂ receptor antagonist, acts by counteracting the direct effect of serotonin increase, since serotonin syndrome and probably seizure were shown to be related to 5-HT₂ receptors occupancy (Isbister and Buckley, 2005). Similarly, 5-HT₂ receptor antagonists were shown to prevent serotonin syndrome-related hypothermia in rat (Nisijima et al., 2003).

Our study has several limitations. Electroencephalography may have been useful to better classify seizures and detect subclinical convulsions. An experimental study testing

the impact of the different 5-HT receptors would also be helpful to understand their respective role in citalopram toxicity and induced seizures.

5. Conclusion

Although considered as relatively safe, citalopram overdose results in serotonin release responsible for serotonin syndrome and seizures, which represent the key-features to explain fatalities. Citalopram-induced metabolic and respiratory consequences are mild, although a braking pattern of expiration and a late increase in inspiratory time are observed and could be interpreted as possible struggling mechanisms against hypoxemia. Our study highlights the risk of fatal citalopram-induced serotonin toxicity and suggests that diazepam and cyproheptadine may play a role in preventing seizures and fatalities.

Conflict of interest

The authors do not have any conflict of interest in publishing this manuscript.

Acknowledgments

The authors would like to thank Paul Dargan (Clinical Toxicology Service, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's Health Partners, London, United Kingdom.) for his helpful review of the manuscript.

References

- Abdel-Fattah, A.F., Matsumoto, K., el-Hady, K.A., Watanabe, H., 1995. 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors mediate hypo- and hyperthermic effects of tryptophan in pargyline-pretreated rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52, 379-384.
- Abu-Shaweesh, J.M., Dreshaj, I.A., Thomas, A.J., Haxhiu, M.A., Strohl, K.P., Martin, R.J., 1999. Changes in respiratory timing induced by hypercapnia in maturing rats. *J. Appl. Physiol.* 87, 484-490.
- Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P., Jakus, R., 2007. Serotonin and epilepsy. *J. Neurochem.* 100, 857-873.
- Bahreman, A., Payandemehr, B., Rahimian, R., Ziai, P., Pourmand, N., Loloee, S., Ebrahimi, A., Ghasemi, A., Fakhfouri, G., Ghasemi, M., Dehpour, A.R., 2011. The role of 5-HT₃ receptors in the additive anticonvulsant effects of citalopram and morphine on pentylenetetrazole-induced clonic seizures in mice. *Epilepsy Behav.* 21, 122-127.
- Bartlett, D. Jr., Tenney, S.M., 1970. Control of breathing in experimental anemia. *Respir. Physiol.* 10, 384-395.
- Boeck, V., Jørgensen, A., Fredricson Overø, K., 1984. Comparative animal studies on cardiovascular toxicity of tri- and tetracyclic antidepressants and citalopram; relation to drug plasma levels. *Psychopharmacology.* 82, 275-281.
- Bonora, M., Bernaudin, J.F., Guernier, C., Brahimi-Horn, M.C., 2004. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in conscious cystic fibrosis knockout mice *Cftr*^{-/-}. *Pediatr. Res.* 55, 738-746.
- Bonora, M., Vizek, M., 1999. Lung mechanics and end-expiratory lung volume during hypoxia in rats. *J. Appl. Physiol.* 87, 15-21.
- Boyer, E.W., Shannon, M., 2005. The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 352, 1112-1120.

- Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Cantilena, L.R. Jr., Green, J.L., Rumack, B.H., Dart, R.C., 2011. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin. Toxicol.* 49, 910-941.
- Bruce, R.D., 1985. An up-and-down procedure for acute toxicity testing. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5, 151-157.
- Chechani, V., 2002. Serotonin syndrome presenting as hypotonic coma and apnea: potentially fatal complications of selective serotonin receptor inhibitor therapy. *Crit. Care Med.* 30, 473-476.
- Darmani, N.A., Ahmad B., 1999. Long-term sequential determination of behavioral ontogeny of 5-HT1A and 5-HT2 receptor functions in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288, 247-253.
- Derlet, R.W., Albertson, T.E., 1989. Diazepam in the prevention of seizures and death in cocaine-intoxicated rats. *Ann. Emerg. Med.* 18, 542-546.
- Derlet, R.W., Albertson, T.E., 1990. Anticonvulsant modification of cocaine-induced toxicity in the rat. *Neuropharmacology* 29, 255-259.
- Fisar, Z., Anders, M., Kalisová, L., 2005. Effect of pharmacologically selective antidepressants on serotonin uptake in rat platelets. *Gen. Physiol. Biophys.* 24,113-128.
- Giorgi, F.S., Pizzanelli, C., Ferrucci, M., Lazzeri, G., Faetti, M., Giusiani, M., Pontarelli, F., Busceti, C.L., Murri, L., Fornai, F., 2005. Previous exposure to (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine produces long-lasting alteration in limbic brain excitability measured by electroencephalogram spectrum analysis, brain metabolism and seizure susceptibility. *Neuroscience* 136, 43-53.
- Glassman, A.H., 1997. Citalopram toxicity. *Lancet* 350, 818.
- Guzé, B.H., Baxter, L.R. Jr., 1986. The serotonin syndrome: case responsive to propranolol. *J. Clin. Psychopharmacol.* 6, 119-120.

- Hayes, B.D., Klein-Schwartz, W., Clark, R.F., Muller, A.A., Miloradovich, J.E., 2010. Comparison of toxicity of acute overdoses with citalopram and escitalopram. *J. Emerg. Med.* 39, 44-48.
- Hyttel, J., 1994. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 9, 19-26.
- Isbister, G.K., Bowe, S.J., Dawson, A., Whyte, I.M., 2004. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 42, 277-285.
- Isbister, G.K., Buckley, N.A., 2005. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin. Neuropharmacol.* 28, 205-214.
- Isbister, G.K., Buckley, N.A., Whyte, I.M., 2007. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med. J. Aust.* 187, 361-365.
- Jimink, A., Caminada, K., Hunfeld, N.G., Touw, D.J., 2008. Clinical toxicology of citalopram after acute intoxication with the sole drug or in combination with other drugs: overview of 26 cases. *Ther. Drug Monit.* 30, 365-371.
- Kabara, S., Hirota, K., Yoshioka, H., Kudo, T., Ishihara, H., Matsuki, A., 2003. Differential effects of thiopental on methacholine- and serotonin-induced bronchoconstriction in dogs. *Br. J. Anaesth.* 91, 379-384.
- Kalueff, A.V., LaPorte, J.L., Murphy, D.L., 2008. Perspectives on genetic animal models of serotonin toxicity. *Neurochem. Int.* 52, 649-658.
- Kelly, C.A., Upex, A., Spencer, E.P., Flanagan, R.J., Bateman, D.N., 2003. Adult respiratory distress syndrome and renal failure associated with citalopram overdose. *Hum. Exp. Toxicol.* 22, 103-105.
- Kema, I.P., Schellings, A.M., Hoppenbrouwers, C.J., Rutgers, H.M., de Vries, E.G., Muskiet, F.A., 1993. High performance liquid chromatographic profiling of tryptophan and related indoles in body fluids and tissues of carcinoid patients. *Clin. Chim. Acta.* 221, 143-158.

- Klein-Schwartz, W., Benson, B.E., Lee, S.C., Litovitz, T., 2012. Comparison of citalopram and other selective serotonin reuptake inhibitor ingestions in children. *Clin. Toxicol. (Phila)* 50, 418-423.
- Ma, Z., Zhang, G., Jenney, C., Krishnamoorthy, S., Tao, R., 2008. Characterization of serotonin-toxicity syndrome (toxidrome) elicited by 5-hydroxy-l-tryptophan in clorgyline-pretreated rats. *Eur. J. Pharmacol.* 588, 198-206.
- Nisijima, K., Yoshino, T., Yui, K., Katoh, S., 2001. Potent serotonin (5-HT)_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res.* 890, 23-31.
- Nisijima, K., Shioda, K., Yoshino, T., Takano, K., Kato, S., 2003. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Eurochem. Int.* 43, 155-164.
- Personne, M., Persson, H., Sjöberg, E., 1997. Citalopram toxicity. *Lancet* 350, 518-519.
- Sternbach, H., 1991. The serotonin syndrome. *Am. J. Psychiatry* 148, 705-713.
- Sun-Edelstein, C., Tepper, S.J., Shapiro, R.E., 2008. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin. Drug Saf.* 7, 587-596.
- Te Pas, A.B., Wong, C., Kamlin, C.O., Dawson, J.A., Morley, C.J., Davis P.G., 2009. Breathing patterns in preterm and term infants immediately after birth. *Pediatr. Res.* 65, 352-356.
- Tuck, S.A., Dort, J.C., Remmers, J.E., 2001. Braking of expiratory airflow in obese pigs during wakefulness and sleep. *Respir. Physiol.* 128, 241-245.
- Villa, A.F., Houze, P., Monier, C., Risède, P., Sarhan, H., Borron, S.W., Mégarbane, B., Garnier, R., Baud, F.J., 2007. Toxic doses of paraoxon alter the respiratory pattern without causing respiratory failure in rats. *Toxicology* 232, 37-49.
- Vizek, M., Bonora, M., 2001. Ventilation, EELV and diaphragmatic activity in rats during chronic normobaric hypoxia. *Respir. Physiol.*, 128, 147-159

Vizek, M., Bonora, M., 1998. Diaphragmatic activity during biphasic ventilatory response to hypoxia in rats. *Respir. Physiol.* 111, 153-162.

Waring, W.S., Gray, J.A., Graham, A., 2008. Predictive factors for generalized seizures after deliberate citalopram overdose. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 66, 861-865.

Whyte, I.M., Dawson, A.H., Buckley, N.A., 2003. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *Q.J.M.* 96, 369-374.

Figure legends:

Fig. 1. Determination of citalopram median lethal dose using the up-and-down method.

Fig. 2. Effects of 80% (black), 60% of citalopram median lethal dose (striped), and saline (dotted) on the time-course of body temperature. Each group consisted in eight rats. Values represent mean \pm S.E.M of the areas under the curve (AUC) of temperature between T0 and 240 min postinjection. Comparison was performed using repeated measures ANOVA followed by multiple tests with Bonferroni's correction. ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

Fig. 3. Effects of 80% of citalopram median lethal dose (black triangles) and saline (white squares) on the time-course of inspiratory time measured using plethysmography. Each group consisted in eight rats. Comparison was performed using repeated measures ANOVA followed by multiple tests with Bonferroni's correction. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

Fig. 4. Plethysmography pattern of citalopram-treated rats (dose: 60% of the median lethal dose, 4A) in comparison to controls (4B), showing a braking within the expiratory period of the respiratory cycle.

Fig. 5. Dose-effect relationships for citalopram-induced alterations in plasma (5A) and platelet (5B) serotonin concentrations. Effects of 6%, 30%, 60%, and 80% of citalopram median lethal dose (MLD) were studied. Values represent mean \pm S.E.M of the areas

under the curve (AUC) of serotonin concentrations measured between T0 and 240 min postinjection. Coefficient of linear regression were $R^2 = 0.94$ and 0.90 , respectively. Comparison was performed using repeated measures ANOVA followed by multiple tests with Bonferroni's correction. Comparisons versus solvent: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$; comparisons versus 6% and 30% of citalopram MLD: + $p < 0.01$ and ++ $p < 0.01$

Fig. 6. Effects on the plasma serotonin concentration of citalopram administered at its median lethal dose-80% in rats pre-treated with saline (black), 17.7 mg/kg cyproheptadine (dotted), and 1.77 mg/kg diazepam (stripped). Each group consisted in four rats. Values represent mean \pm S.E.M of the areas under the curve (AUC) of serotonin concentrations measured between T0 and 240 min postinjection. Comparison was performed using repeated measures ANOVA followed by multiple tests with Bonferroni's correction. NS: not significant.

Figure 1

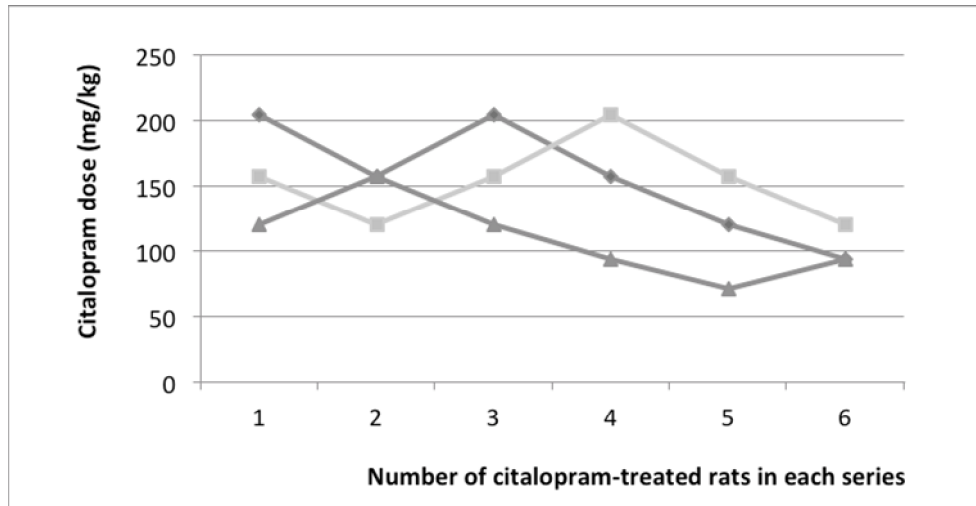


Figure 2

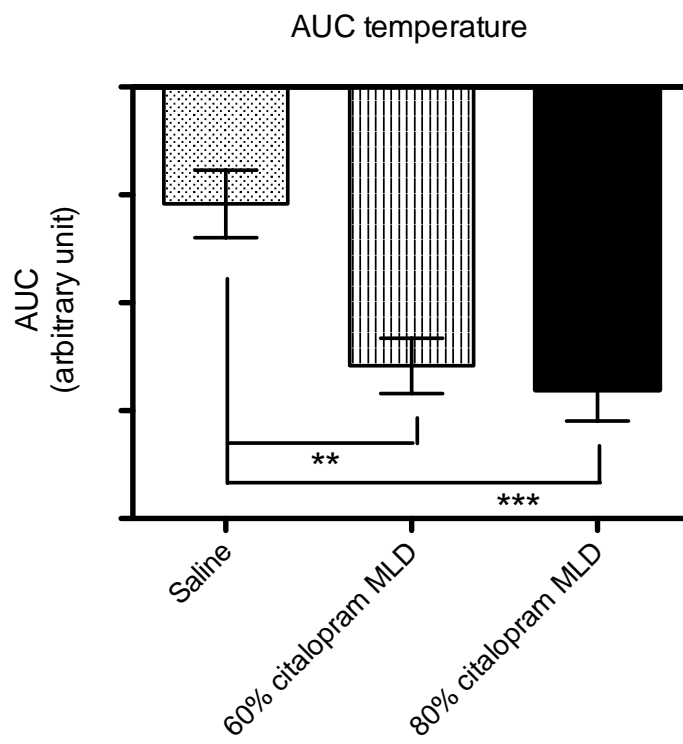


Figure 3

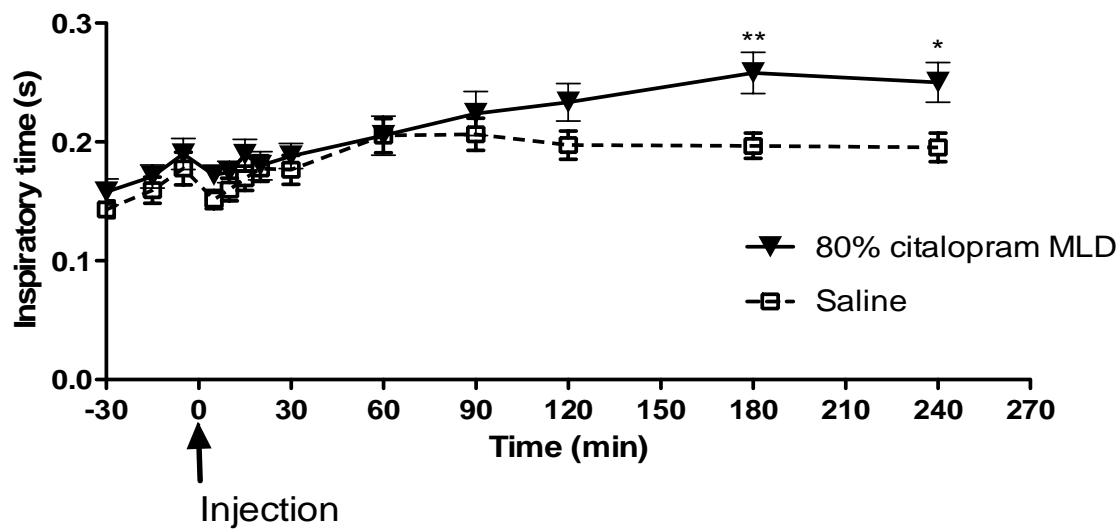
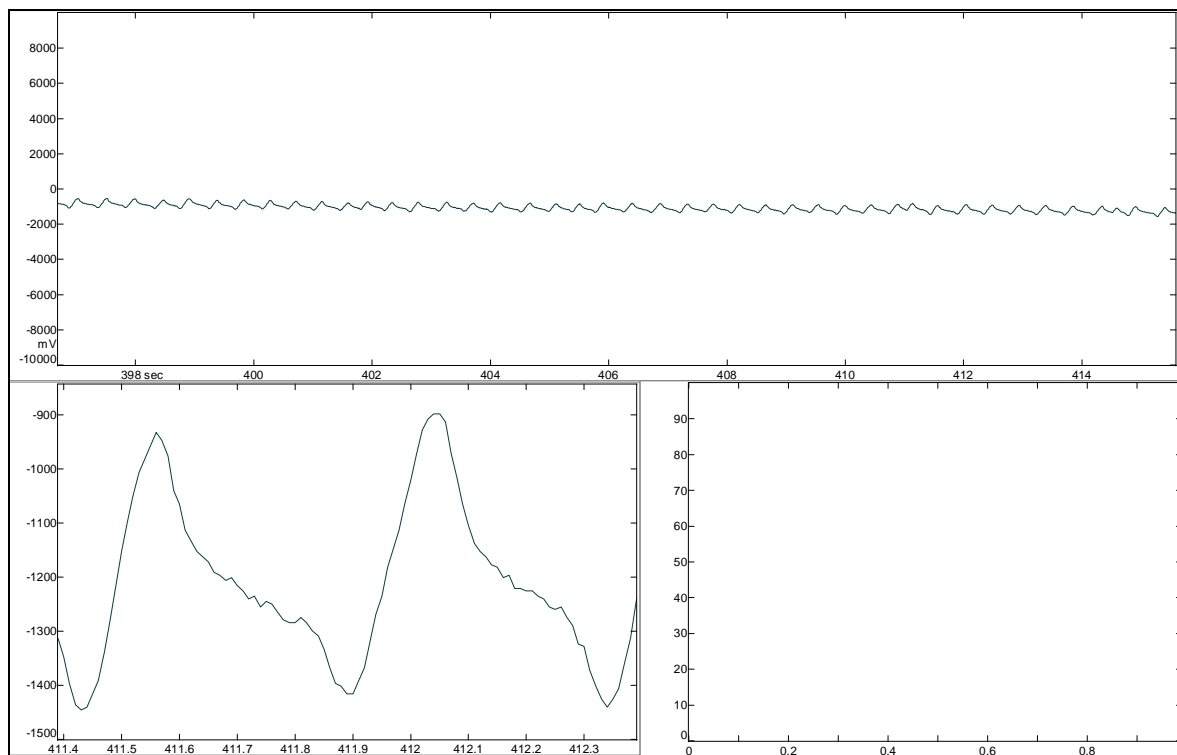


Figure 4 -

4A



4B

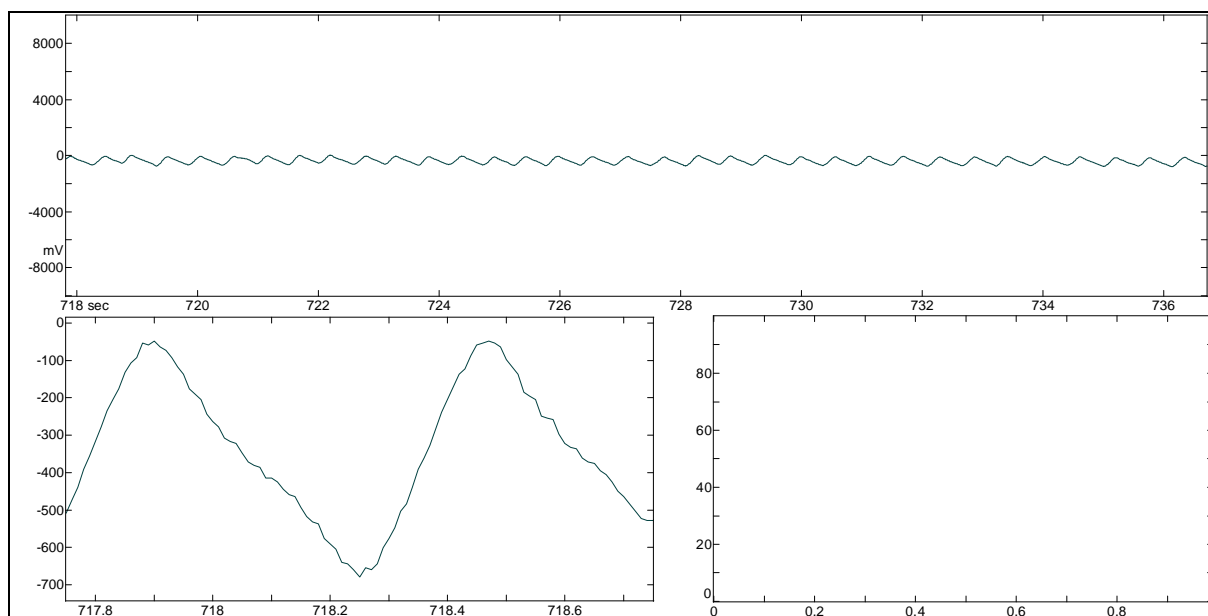


Figure 5

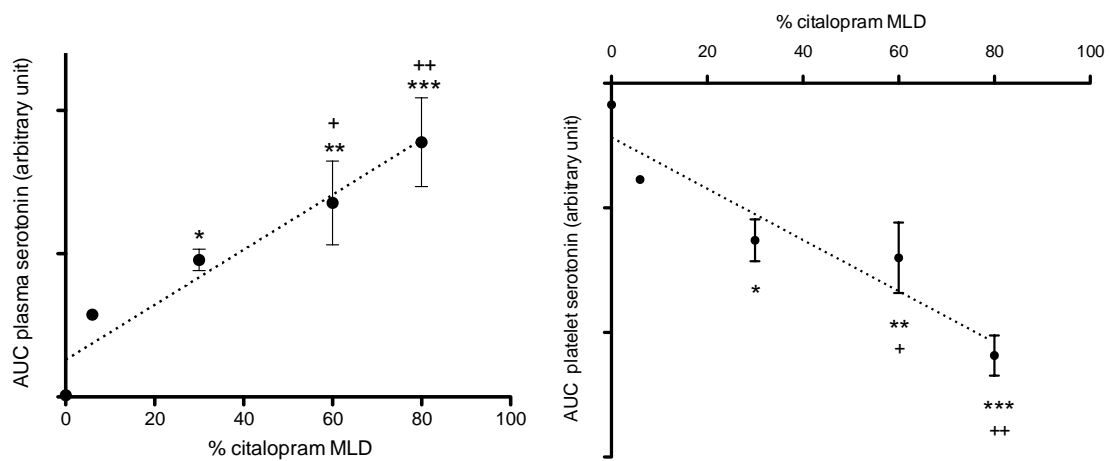
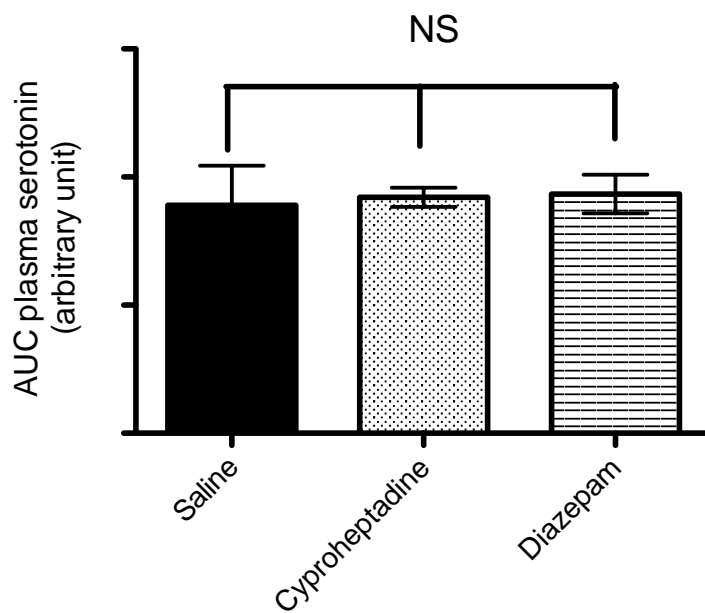


Figure 6



Dans ce 3^e travail, nous avons montré que la survenue de convulsions était l'un des modes principaux de décès en cas d'intoxication par citalopram chez le rat. Les effets respiratoires du citalopram étaient peu significatifs, y compris à des doses de l'ordre de 80% de sa MLD. L'hypothèse d'un mécanisme de défaillance hémodynamique ou métabolique délétère apparaissait peu probable du fait de l'absence de modification significative du lactate sanguin. Le mécanisme de toxicité neurologique était lié d'une part aux convulsions et d'autre part à l'effet sérotoninergique, tel qu'en témoignait respectivement l'effet neuroprotecteur du diazépam et de la cyprohéptadine ainsi que l'élévation de la sérotonine sanguine et la décroissance de la sérotonine plaquettaire.

Quatrième Partie : Discussion

1- Epidémiologie des expositions toxiques aux IRS au SAU

Nos travaux nous ont permis de dresser un état des lieux des IMV admises dans un SAU parisien. En effet, peu d'études récentes se sont intéressées à l'épidémiologie des IMV aux urgences en France, et plus précisément au rôle joué par les IRS. Aucun registre national n'existe. Dans notre travail, la prévalence des consultations aux urgences pour IMV était de 0,7%, en accord avec les données publiées soit précédemment en France⁹, soit dans des pays européens^{8,80}, estimant ce chiffre aux alentours de 1%. De plus, la population de patients que nous avons analysée était comparable en terme démographique aux populations décrites aux deux études les plus récentes faites en grande Bretagne et en Belgique^{8,81}.

Le délai d'admission aux urgences était relativement court, d'environ 3 heures après l'exposition au toxique, délai identique à ceux retrouvés dans les études précédemment citées^{8,81}. Les intoxications étaient poly-médicamenteuses dans la moitié des cas. Par ailleurs, trois-quarts des patients admis au SAU pour IMV présentaient une pathologie psychiatrique sous-jacente. De ce fait, il était donc probable que leurs ordonnances puissent comporter plus d'un médicament et en tout cas significativement plus que s'ils n'avaient pas été suivi, comme précédemment montré⁸². Il est en fait bien établi que les patients s'intoxiquent avec les traitements et notamment les psychotropes, à leur disposition⁸³.

Le type de médicaments incriminés dans les IMV de notre étude était comparable aux données publiées^{8,13,81}, nous laissant penser que nos résultats pouvaient être, au moins en partie, extrapolables aux autres SAU français. Ainsi, les benzodiazépines représentaient la première classe pharmacologique incriminée, comme c'est le cas depuis les dix dernières années⁶. Il est à noter qu'environ 15 à 20% des français consomment ou ont consommé des benzodiazépines et que la France reste le deuxième pays le plus consommateur de ces drogues en Europe

derrière l'Allemagne⁸⁴.

L'intoxication au paracétamol est connue pour être moins fréquente en France que dans les pays anglo-saxons^{8,80}, avec une implication stable depuis 2004. Nos données étaient comparables aux résultats de l'étude récemment conduite en Belgique⁸¹. La dose médiane de paracétamol ingérée dans notre série était infra-toxique, liée probablement à la limitation dans les années 90, du contenant en paracétamol des boîtes vendues en Europe⁸⁰. Tous ces faits prouvent la nécessité d'actualiser régulièrement l'épidémiologie des intoxications dans les différents pays.

Les neuroleptiques, prescrits en tant qu'antipsychotiques mais aussi hypnotiques, arrivent en quatrième position dans l'ordre décroissant des médicaments incriminés (dans près de 10% des cas). Ils étaient associés dans notre étude à une probabilité plus élevée de transfert du patient intoxiqué en réanimation (OR à 5), comme précédemment démontré^{14,85}. Nous discuterons de cet aspect pronostic dans un paragraphe dédié.

Les IRS représentaient la deuxième classe de médicaments les plus souvent ingérés dans notre série. Leur implication est croissante^{6,86}, 16% versus 10% des IMV au SAU il y a 10 ans. A l'échelle française, près de 27 000 des 165 000 patients vus au SAU pour IMV auraient été exposés aux IRS. L'augmentation de l'implication des IRS dans les IMV est parallèle à l'augmentation des prescriptions depuis les dix dernières années⁸⁷, celle-ci ayant par exemple été chiffrée aux Etats-Unis à 400% entre la période 1988-1994 et 2005-2008. En France, plus de 5% de la population est traitée par un antidépresseur et 80% de ces antidépresseurs sont des IRS¹. Ces données montrent à quel point la connaissance et la reconnaissance de la toxicité sérotoninergique est crucial pour les urgentistes.

Dans notre étude, les caractéristiques démographiques des patients intoxiqués par IRS n'étaient pas significativement différentes de celles des témoins appariés n'ayant pas ingéré d'IRS, à l'exception, comme prévu, d'une prévalence plus élevée d'antécédents de dépression et de tentative de suicide, raison pour lesquelles ces patients étaient probablement sous traitement antidépresseur. La prise en charge était surtout symptomatique. Le recours à la décontamination digestive était rare, dans moins de 2% des cas, en accord avec les consensus français⁸⁷ et international⁸⁸,

recommandant l'utilisation de ces traitements dans l'heure suivant l'ingestion. Dans notre série, moins de 20% des patients étaient arrivés dans ce délai, et pour plus de 15% des patients, le délai n'était pas connu.

2- Complications des intoxications par IRS :

Les principales complications connues des intoxications par IRS sont l'allongement du QT, le syndrome sérotoninergique et la survenue de convulsions¹⁵. Il est possible que les convulsions représentent l'expression la plus grave du syndrome sérotoninergique, et que par conséquent ces deux entités ne fassent qu'une, regroupée sous la forme d'un spectre de toxicité sérotoninergique, notion proposée par Boyer et Shannon¹⁶.

2.1- Toxicité cardiovasculaire

Dans notre série, seul un patient a présenté un allongement de l'intervalle QT, sans arythmie grave consécutive, probablement en raison des doses présumées ingérées relativement basses (Au maximum : 1,5 g de venlafaxine, 600 mg de citalopram et 600 mg d'escitalopram). Parmi les IRS, les intoxications au citalopram et à l'escitalopram sont les plus pourvoyeuses d'allongement de l'espace QT^{15,89}. Le risque est, en effet, cinq fois plus important avec le citalopram qu'avec la sertraline. Cependant, les patients ayant ingéré jusqu'à 600 mg de citalopram (soit 30 fois la dose thérapeutique quotidienne recommandée) ne présentent généralement pas d'allongement du QT⁵². Les arythmies secondaires à l'allongement du QT pourraient aussi expliquer les convulsions dans certains cas, en présence d'une défaillance hémodynamique. En effet, pour qu'une insuffisance circulatoire entraîne des convulsions, sans toxicité neurologique directe, il faut que la pression de perfusion cérébrale diminue, entraînant une baisse du débit sanguin cérébral. La pression de perfusion cérébrale est la différence entre la pression artérielle moyenne et la pression intra-cérébrale. En cas de défaillance circulatoire, la baisse de la pression de perfusion cérébrale est due à une diminution de la pression artérielle moyenne, qui

a pour conséquence une hypoperfusion tissulaire dont le reflet est une hyperlactatémie⁹⁰. Nous avons essayé d'étayer cette hypothèse en développant un modèle animal. Il n'existait pas de différence significative pour les concentrations sanguines de lactate entre le groupe de rats traités par citalopram à 80% de sa MLD (groupe ayant présenté des convulsions) et le groupe témoin. Ce résultat plaide non seulement contre une cardiotoxicité à l'origine des décès observés mais également contre l'hypothèse d'une hypoperfusion tissulaire à l'origine des convulsions. Notre étude n'exclue néanmoins pas la survenue d'un allongement de l'espace QT, mais corrobore les résultats déjà publiés ne retenant pas un tel allongement comme facteur de risque de survenue de convulsions par le biais d'une insuffisance circulatoire^{15,68}.

2.2- Syndrome sérotoninergique

Nos études cliniques suggèrent que le syndrome sérotoninergique consécutif à l'exposition aux IRS a été sous-diagnostiqué au SAU. Il a en effet été identifié par les médecins en charge uniquement dans un seul dossier, soit dans moins de 1% des cas, alors que la prévalence théorique de cette complication est estimée à 15% environ^{16,33}. L'analyse rétrospective des dossiers retrouvait des signes et symptômes évocateurs de toxicité sérotoninergique dans 14% des dossiers. Il en découle que l'examen clinique des patients n'était probablement pas optimal et orienté vers la recherche de manifestations de cette toxicité spécifique. La méconnaissance des critères diagnostiques de ce syndrome a déjà été rapportée, notamment auprès des médecins généralistes¹⁷. C'est afin de pallier à cette difficulté que l'utilisation de critères plus sensibles et plus spécifiques, comme les critères de toxicité sérotoninergique de Hunter³³ (aussi appelés critères de Hunter) ont été proposés. Le recours à ces critères pourrait permettre de faciliter le diagnostic de toxicité sérotoninergique, surtout dans les services d'urgence⁹¹.

L'hyperréflexie, la fièvre, les troubles de la coordination ou ataxie, et les myoclonies étaient les signes sérotoninergiques les plus fréquemment retrouvés dans notre série. Les clonies spontanées ou induites, oculaires ou des membres, bien que

considérées comme les signes les plus spécifiques⁹¹ n'étaient pas notées dans la plupart des dossiers analysés. Cependant, il est très difficile de savoir rétrospectivement si ces données manquantes étaient le témoin d'une absence de recherche de ces signes ou une absence de report de ces signes dans le dossier du fait de leur absence lors de l'examen clinique du patient. L'hyperréflexie nous semble être le signe le plus sensible qui devrait alerter le clinicien, aux urgences, et lui faire rechercher la présence de clonies et de tremblements fins des extrémités (tremor). Dans une étude précédente, l'hyperréflexie était le signe le plus souvent retrouvé dans le cadre de la toxicité sérotoninergique induite par l'escitalopram, forme énantiomérique S du citalopram. Il est d'ailleurs intéressant de noter que ce signe était retrouvé dans 46% des cas de patients intoxiqués à l'escitalopram seul et que sa présence n'était retrouvée que dans 27% des cas lors d'intoxications polymédicamenteuses impliquant l'escitalopram entre autres toxiques⁸⁹. De façon intéressante, il a été rapporté dans cette étude une prévalence du syndrome sérotoninergique de l'ordre de 15% lors des intoxications à l'escitalopram seul mais uniquement de 3% lors d'intoxications polymédicamenteuses, chiffre plus proche de nos résultats. Le moindre diagnostic de toxicité sérotoninergique pourrait être lié à la co-ingestion de benzodiazépines.

Dans notre étude animale, aucun des animaux ayant développé un syndrome sérotoninergique pour une dose de citalopram à 60 ou 80% de sa MLD n'était décédé. Contrairement aux convulsions, que nous aborderons dans le chapitre suivant, le syndrome comportemental sérotoninergique induit par de fortes doses de citalopram ne représentait donc pas une condition à risque d'induire un décès.

La dysrégulation thermique est un signe fréquent même dans les syndromes sérotoninergiques non graves¹⁶, la fièvre étant un des signes retrouvés dès le SAU et semblant significativement plus marquée dans le groupe de patients intoxiqués aux IRS. Cette hyperthermie (température supérieure à 38°C) était toujours modérée (inférieure à 38.7°C). Elle n'était pas corrélée à la survenue de convulsions. Tous les patients présentant une fièvre présentait également des signes évoquant un syndrome sérotoninergique, que ce soit selon les critères de Sternbach ou ceux de Hunter. Chez l'animal, les effets du citalopram sur la température, apparaissaient dès

la 90^e minute et perduraient jusqu'à la fin de l'expérimentation. Il s'agissait d'une hypothermie significative par rapport aux témoins. Il faut noter néanmoins que chez l'animal, souris ou rat, le trouble de la thermorégulation induit par les IRS peut se manifester par une hyper- ou une hypothermie, avec la même signification. Cette dérégulation thermique fait partie intégrante du syndrome sérotoninergique⁹².

2.3- Convulsions toxiques

Dans notre série clinique, les convulsions étaient plutôt rares (1%). Les deux épisodes rapportés étaient liés à la venlafaxine dans un cas et au citalopram dans l'autre. Notre observation était comparable à certaines études publiées^{15,93} alors que d'autres retrouvaient une prévalence bien plus importante, de l'ordre de 3 à 7%^{21,68}. La rareté des convulsions dans notre série peut s'expliquer par les doses relativement peu importantes de citalopram et de venlafaxine ingérées. Les doses ingérées par les deux patients ayant convulsé, étaient, respectivement de 600 mg de citalopram et de 1500 mg de venlafaxine. Certains auteurs rapportaient même l'absence de convulsions à des doses allant jusqu'à 1900 mg de citalopram⁵². Les doses maximales recommandées en France sont de 375 mg par jour pour la venlafaxine⁹⁴ et de 40 mg par jour pour le citalopram⁹⁵. L'analyse des facteurs prédictifs de survenue de convulsions secondaires aux intoxications par citalopram⁶⁸, a retrouvé un taux de convulsions de 7%, mais la co-ingestion d'autres drogues, à l'exception des antidépresseurs tricycliques et de la venlafaxine, a semblé être un facteur protecteur. Notre proportion élevée d'intoxications polymédicamenteuses avec co-ingestion de benzodiazépines dans le groupe de patients exposés aux SRI (80%), pourrait expliquer la faible incidence des convulsions. Par ailleurs, les convulsions n'étaient pas associées au risque de transfert en réanimation dans l'analyse multivariée faite dans notre étude. Aucun des patients intoxiqués par les IRS n'est décédé. Les mécanismes de décès, chez l'homme n'ont donc pas pu être explorés.

Dans l'étude expérimentale, la totalité des rats avait présenté des convulsions avant de décéder. Le délai entre la survenue des convulsions et le décès était relativement court. A l'inverse, aucun des animaux ayant développé un syndrome

sérotoninergique pour une dose de citalopram à 60 ou 80% de sa MLD n'était décédé. Contrairement aux convulsions, le syndrome comportemental sérotoninergique induit par de fortes doses de citalopram ne représentait donc pas une condition à risque d'induire un décès. Même si dans les faits, il semble que les convulsions ne devraient être considérées qu'une forme plus grave de la même entité clinique, à savoir le syndrome sérotoninergique¹⁶, une étude électroencéphalographique pourrait être utile afin de permettre de mieux comprendre le lien entre syndrome sérotoninergique et convulsions.

Les convulsions induites par le citalopram peuvent être de causes multiples, relevant d'un mécanisme de toxicité direct voire indirect. La toxicité directe est suggérée par les effets pharmacodynamiques connus du citalopram, entraînant une accumulation intracérébrale de 5-HT, dont l'action proconvulsivante est bien établie⁶⁴. Nous avons constaté l'ascension de la lactatémie chez un rat qui a présenté un épisode convulsif. Cette élévation de courte durée du lactate semblait être le reflet métabolique de la convulsion et non d'une hypoperfusion tissulaire. Il est, en effet, connu qu'une convulsion peut engendrer une augmentation rapide et transitoire du lactate plasmatique⁹⁶. La toxicité neurologique observée relève donc probablement d'un mécanisme direct. Par ailleurs les convulsions n'étaient ni expliquées ni aggravées par une éventuelle acidose ou hypoxie, absentes lors de l'analyse des gaz du sang artériels.

Afin de vérifier le mécanisme sérotoninergique de toxicité, nous avons utilisé un modèle plaquettaire décrit et utilisé dans la littérature^{97,98} comme substitut de l'inhibition de recapture cérébrale de 5-HT. Nous avons retrouvé une décroissance rapide du 5-HT plaquettaire en parallèle à une ascension rapide du 5-HT plasmatique. Par la suite, nous avons montré une décroissance du 5-HT plasmatique, entre la 60^e et la 90^e minute, en rapport avec les doses de citalopram administrées. Il semble donc que les plaquettes se vident en premier de façon rapide de leur 5-HT, sous l'effet des fortes doses de citalopram, expliquant l'ascension de la sérotoninémie, puis, que l'on assiste à une décroissance lente du 5-HT plasmatique du fait de son catabolisme physiologique. L'extrapolation aux neurones sérotoninergiques reste néanmoins à démontrer.

2.4- Toxicité respiratoire

Aucune toxicité respiratoire évidente n'a été rapportée chez nos patients. Cependant, les doses incriminées restaient relativement faible comparée aux doses ayant été décrites lors des cas de défaillance respiratoire ou d'œdème pulmonaire^{19,73}.

Chez le rat, l'étude gazométrique n'a montré aucun retentissement significatif de l'injection de fortes doses de citalopram, et notamment l'absence d'insuffisance respiratoire aiguë (hypoxémie) voire d'hypoventilation alvéolaire (hypercapnie). Il n'y avait aucune différence significative à aucun des temps pour la PaO₂ ou la PaCO₂. Nos résultats corroborent l'absence de toxicité respiratoire significative du citalopram, ce qui est généralement observé au cours des intoxications aiguës chez l'homme^{15,19,93}. Or, des cas de dyspnée avec polypnée, hypoxémie et même SDRA ont été décrits^{18,19}. Nous n'avons pas retrouvé, sur les petits groupes d'animaux testés dans notre étude, de cas semblables et donc d'explications claires à ces phénomènes. Par ailleurs, les poumons des rats, prélevés en *postmortem*, flottaient lorsqu'ils étaient plongés dans l'eau, argument non en faveur d'un œdème pulmoanire qui n'aurait pas de retentissement gazométrique.

En pléthysmographie, nous n'avons observé aucune modification significative de f , T_E , V_T et V_E confortant la thèse d'absence de toxicité respiratoire significative du citalopram à dose élevée. A l'inverse, nous avons constaté une modification significative de la courbe expiratoire induite par le citalopram (quelle qu'en soit la dose) chez les rats traités par rapport aux témoins, avec une expiration en trois temps sans allongement du T_E ou du T_{TOT} . Ce phénomène est appelé « braking expiratoire ». Il a été décrit chez les nouveaux nés, notamment prématurés, de plusieurs espèces (humains, ovins)^{99,100}. De plus, il a été montré que ce braking expiratoire était lié, au moins en partie, à la persistance de l'activité musculaire inspiratoire durant l'expiration, avec, pour conséquence, une augmentation du volume télé-expiratoire et donc une amélioration des échanges gazeux. Ce

phénomène est généralement décrit dans la littérature, chez l'homme comme chez l'animal, comme un mécanisme de lutte contre l'hypoxie^{100,101} que nous ne retrouvons pas dans notre étude. Il pourrait dès lors être secondaire à : 1) une bronchoconstriction (par exemple, liée au 5-HT dans notre modèle) même en l'absence d'allongement du T_E ; 2) une contraction du diaphragme expiratoire ; 3) une obstruction haute (larynx) ; ou 4) un phénomène central lié à un effet sur l'un des centres suivants : le centre bulbaire expiratoire, le centre pneumotaxique ou l'hypothalamus¹⁰¹⁻¹⁰³. Afin de mieux préciser l'origine de ce phénomène chez le rat recevant des fortes doses de citalopram, une analyse électromyographique du diaphragme et des muscles laryngés serait probablement utile dans le futur.

De façon intéressante, nous avons aussi constaté une augmentation significative du T_I sans retentissement sur le T_{TOT} à partir de la 3^e heure et jusqu'à la 4^e heure d'expérimentation, date de la fin de l'étude. Cette différence significative disparaissait, lorsque l'on utilisait la méthode des AUC, témoignant d'une différence ponctuelle et de faible pertinence ou répercussion clinique. Dans d'autres modèles expérimentaux, cette augmentation même mineure du T_I avait été assimilée à un moyen d'augmenter l'inflation pulmonaire et donc de lutter contre l'hypoxie^{13,104}. Cependant, dans notre modèle, nous n'avons constaté aucune hypoxémie chez les rats traités par citalopram.

Ces 2 phénomènes, « braking » expiratoire et allongement même modéré du T_I , pourraient faire penser que les rats intoxiqués par de fortes doses de citalopram se comportent comme s'ils avaient été mis en situation d'hypoxie. Cette situation pourrait s'expliquer par une contraction plus longue du diaphragme lors de l'inspiration et persistante lors de l'expiration. Une exploration par un électromyogramme diaphragmatique permettrait de tester cette hypothèse dans de futures recherches. Par ailleurs une étude pléthysmographique avec l'utilisation d'antagonistes des différents récepteurs pourraient éclairer si cette contraction diaphragmatique est ou non médiée par une voie sérotoninergique.

2.5- Evaluation de la gravité clinique des intoxications au SAU et rôle des IRS

Chez l'animal, la survenue de convulsions est clairement apparue comme un élément de gravité, fortement corrélée au décès. Au SAU et en l'absence de décès, la gravité finale d'un patient intoxiqué se traduit généralement par la nécessité d'un transfert en réanimation. Dans notre série, environ 5% des patients intoxiqués ont été admis en réanimation à partir du SAU, taux proche de ceux rapportés dans des études européennes^{13,104}, mais plus faible que ceux décrits dans une étude israélienne, par exemple, qui était de 16%¹⁴. Cette différence pourrait s'expliquer par la spécificité de certains pays européens, dont la France qui possède un système d'urgences pré-hospitalier. Les patients les plus graves, en détresse vitale ou en état de choc sont admis directement en réanimation sans passer par les SAU.

Ni la fréquence cardiaque, ni la pression artérielle, ni la saturation en oxygène mesurés au SAU n'étaient liés à l'admission en réanimation. La mesure de la fréquence respiratoire, dont l'intérêt est important pour évaluer certaines intoxications spécifiques¹⁰⁵, manquait dans plus de 90% des dossiers. Selon nos résultats, le transfert en réanimation pour IMV, était prédit par le type de toxiques ingérés et le niveau d'altération de l'état de conscience mesuré par le score de Glasgow à l'arrivée ou durant la prise en charge. Il était aussi associé au sexe masculin. Le score de Glasgow est apparu comme le seul signe clinique prédictif probablement du fait de l'incidence élevée des drogues psychotropes, benzodiazépines, neuroleptiques et hypnotiques dans notre étude. Bien que l'utilisation du score de Glasgow soit discutée et non validée comme indice pronostique dans le cadre des IMV, il semble être un facteur prédictif d'admission en réanimation souvent retrouvé^{13,14}. L'implication de neuroleptiques et cardiotropes dans l'IMV était aussi fortement corrélée au transfert en réanimation. Les risques létaux, fréquemment décrits, des intoxications aux cardiotropes en font une cause usuelle d'admission en réanimation^{13,14}. Les neuroleptiques y sont également associés du fait de leur toxicité neurologique, comme dans notre étude, mais aussi aux effets cardio-vasculaires, notamment hypotenseurs, neuroleptiques¹⁰⁶.

L'association entre sexe masculin et transfert en réanimation n'était pas établie à notre connaissance jusque-là, mais pourrait traduire la gravité plus importante des IMV chez les hommes, avec d'ailleurs un taux de suicide réussi plus important¹⁰⁷.

Chez les patients intoxiqués par IRS, les convulsions, le syndrome sérotoninergique et le recours à la ventilation mécanique étaient plus fréquents. Le recours plus important à la ventilation mécanique pourrait être expliqué par une tendance moindre à l'utilisation du flumazénil chez ces patients, lorsque le trouble de conscience est lié, également, aux benzodiazépines.

2.6- Traitements spécifiques de la toxicité sérotoninergique

Plusieurs antidotes ont été proposés pour traiter le syndrome sérotoninergique; Mais aucun n'a été utilisé dans notre cohorte, en accord avec la faible prévalence de syndrome sérotoninergique identifié. La cyproheptadine et la chlorpromazine en tant qu'antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}^{24,91} et d'autres antagonistes des récepteurs sérotoninergiques tel que le propranolol, antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, ont été proposés^{36,92,108}. Leur possible efficacité a été suggérée à partir de quelques cas cliniques chez l'homme^{108,109}. Nous avons souhaité identifier la dose protectrice de ces différents prétraitements contre les convulsions délétères induites par les fortes doses de citalopram. Le diazépam (agoniste des récepteurs GABAergiques) et la cyproheptadine (antagoniste des récepteurs 5-HT₂) protégeaient des convulsions et du décès chez le rat, avec des doses respectives de 1,77 mg/kg et 17,1 mg/kg par voie IP lorsqu'ils étaient administrés 15 min avant la forte dose proconvulsivante et létale de citalopram.

Le diazépam est la drogue préventive et curative de référence pour les convulsions toxiques ou non-toxiques⁶⁹. Son action protectrice dans notre modèle n'est donc probablement pas spécifique du citalopram et plus largement des IRS, même si le diazépam à 2 mg/kg a été utilisé dans les modèles expérimentaux pour prévenir le développement de l'hyperthermie et du syndrome sérotoninergique lié aux ISRS^{37,77}.

La cyproheptadine a été proposée chez l'homme comme antidote du syndrome sérotoninergique toxique, que ce soit dans le cadre d'un effet secondaire (interaction médicamenteuse) ou d'une ingestion massive (tentative de suicide)^{16,24,91,110}. La dose de cyproheptadine, utilisée chez l'animal pour prévenir le développement d'une hyperthermie ou d'un syndrome sérotoninergique est de 10 mg/kg³⁴. Dans notre modèle, nous avons trouvé un effet neuroprotecteur contre les convulsions induites par le citalopram et le décès pour une dose plus élevée (17,1 mg/kg). Les effets protecteurs de la cyproheptadine plaident d'ailleurs clairement en faveur d'un mécanisme de toxicité neurologique du citalopram induit par la sérotonine.

En ce qui concerne le propranolol, nous avons utilisé une dose initiale de 10 mg/kg, qui s'est révélée sans effets. De plus, malgré l'augmentation des doses, aucune neuro-protection n'a été retrouvée. Tous les rats traités ont présenté des convulsions fatales. De façon intéressante, l'intérêt thérapeutique de cette molécule chez l'homme pour s'opposer aux effets sérotoninergiques toxiques reste controversé¹⁶ : elle ne semble plus recommandée actuellement¹¹⁰. En effet, des études animales n'ont pas montré d'effet favorable pour la prévention de l'hyperthermie du syndrome sérotoninergique^{44,92}. On ne peut d'ailleurs pas exclure une toxicité propre du propranolol, β -bloquant liposoluble, non cardiosélectif avec une activité stabilisatrice de membrane et une bonne diffusion cérébrale qui possède une toxicité neurologique propre importante¹¹¹. Nous ne pouvons donc pas exclure que les convulsions soient non seulement liées au citalopram, mais aussi au propranolol ou à un effet additif ou synergique des 2 molécules.

Conclusions

Ce travail a montré l'impact croissant des IRS en toxicologie clinique. Environ 30 000 consultants au SAU en France sont concernés chaque année par une exposition toxique aux IRS. Les IRS sont fréquemment des co-ingestions au cours des IMV et les patients qui en ont ingéré en grandes quantités s'exposent à un risque significatif de syndrome sérotoninergique et de survenue de convulsions. Même si la toxicité des IRS reste considérée comme plutôt limitée par la communauté médicale, des manifestations graves y compris neurologiques, pouvant engager le pronostic vital et mener au décès, sont possibles.

En se basant sur la littérature et sur nos travaux actuels, il nous apparaît clairement que la toxicité sérotoninergique devrait être assimilée à un spectre de troubles cliniques dont les différents signes et symptômes décrits dans le syndrome sérotoninergique font partie, certains dans le cadre d'une toxicité sérotoninergique sans gravité, d'autres témoignent d'une atteinte plus sévère. Ainsi, les convulsions représentent une des expressions les plus graves de cette toxicité, comme montré dans notre modèle expérimental puisque tous les décès survenus chez des rats recevant une forte dose de citalopram étaient précédés de convulsions.

Nos travaux suggèrent par ailleurs une relative méconnaissance de la toxicité sérotoninergique par les médecins urgentistes, au travers de l'analyse des dossiers médicaux dont ils avaient la charge. Ceci justifie un effort de communication, pour améliorer l'identification des signes cliniques et le traitement de cette toxicité. L'absence de recours plus important à la réanimation en présence d'une exposition à un IRS ne doit pas faire considérer cette toxicité comme faible. L'augmentation du risque de recours à la ventilation mécanique et de survenue de convulsions rendent nécessaire une surveillance rapprochée de ces patients. La surveillance de la toxicité sérotoninergique chez des patients peu symptomatiques doit être faite au SAU durant 12h, délai raisonnable au vu de la survenue rapide des convulsions après ingestion. L'allongement du QT doit impliquer un monitoring cardiovasculaire

jusqu'au retour à une valeur normale, estimée selon le nomogramme de Fossa, qui semble être l'outil de mesure de l'espace QT le plus adapté. La surveillance des patients doit permettre le dépistage précoce des éléments de toxicité sérotoninergique que l'on pourrait regrouper sous l'appellation de toxidrome sérotoninergique, et faire discuter l'administration des traitements spécifiques comme la cyproheptadine dont la place et l'efficacité définitive restent à établir. Le diazépam pourrait être recommandé en première intention, du fait de ses propriétés anxiolytique, anticonvulsivants et myorelaxantes, ainsi que de sa facilité d'administration ; néanmoins, en présence d'une toxicité sérotoninergique sévère, l'adjonction d'un antagoniste spécifique, telle la cyproheptadine (32 mg par jour) pourrait être conseillée.

Au total, le toxidrome sérotoninergique, regroupant tous les symptômes liés à la neurotoxicité de la sérotonine, n'est pas rare mais reste peu connu des médecins urgentistes. Dans notre modèle expérimental, cette neurotoxicité est à l'origine des décès induits par de fortes doses de citalopram. Les convulsions semblent être la forme la plus grave de cette toxicité. A l'inverse, la dysrégulation thermique, constante à fortes doses, ne signe pas la gravité chez le rat. L'optimisation de la prise en charge des patients exposés à une telle toxicité sérotoninergique passe par une meilleure information et l'utilisation d'outils diagnostiques simples (critères de Hunter). Il est également nécessaire de proposer des recommandations sur les modalités de surveillance et sur les indications de recours aux traitements spécifiques.

Références Bibliographiques

1. ANSM: Analyse des ventes de médicaments en France en 2011. at <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e689f733291d5ddbb09f0cccf93e438.pdf>
2. AFSSAPS : Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. at <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b422fa2ce0f866ab59feea2e5ca590c6.pdf>
3. Legrain, M. & Lecomte, T. [Psychotropic drug consumption in France and several European countries]. *Bull. Académie Natl. Médecine* **181**, 1073–1084; discussion 1084–1087 (1997).
4. Ables, A. Z. & Nagubilli, R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am. Fam. Physician* **81**, 1139–1142 (2010).
5. Wong, A., Taylor, D. M., Ashby, K. & Robinson, J. Changing epidemiology of intentional antidepressant drug overdose in Victoria, Australia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **44**, 759–764 (2010).
6. Staikowsky, F., Theil, F., Mercadier, P., Candella, S. & Benais, J. P. Change in profile of acute self drug-poisonings over a 10-year period. *Hum. Exp. Toxicol.* **23**, 507–511 (2004).
7. Caumes, B. *et al.* Les tentatives de suicide médicamenteuses dans un service d'urgence en 2007. *J. Eur. Urgences* 21S: A131 (2008).
8. Prescott, K., Stratton, R., Freyer, A., Hall, I. & Le Jeune, I. Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 260–268 (2009).
9. JAMAN, J. PRISE EN CHARGE DES SUICIDANTS. (2008). at <<http://www.clientsinterface-messidor.com/pdf/Suicide-Jaman2008.pdf>>
10. Oh, S. H., Park, K. N., Jeong, S. H., Kim, H. J. & Lee, C. C. Deliberate self-poisoning: factors associated with recurrent self-poisoning. *Am. J. Emerg. Med.* **29**, 908–912 (2011).

11. Données cub rea. 2072.pdf. (1997). at
<<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=6>>
12. Hendrix, L., Verelst, S., Desruelles, D. & Gillet, J.-B. Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. *Emerg. Med. J. EMJ* **30**, e9 (2013).
13. Maignan, M. *et al.* Deliberate Drug Poisoning with Slight Symptoms on Admission: Are there Predictive Factors for Intensive Care Unit Referral? A three-year Retrospective Study. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* (2013).
14. Novack, V. *et al.* General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *Eur. J. Intern. Med.* **17**, 485–489 (2006).
15. Isbister, G. K., Bowe, S. J., Dawson, A. & Whyte, I. M. Relative Toxicity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Overdose. *Clin. Toxicol.* **42**, 277–285 (2004).
16. Boyer, E. W. & Shannon, M. The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* **352**, 1112–1120 (2005).
17. Mackay, F. J., Dunn, N. R. & Mann, R. D. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pr.* **49**, 871–874 (1999).
18. Chechani, V. Serotonin syndrome presenting as hypotonic coma and apnea: potentially fatal complications of selective serotonin receptor inhibitor therapy. *Crit. Care Med.* **30**, 473–476 (2002).
19. Kelly, C. A., Upex, A., Spencer, E. P., Flanagan, R. J. & Bateman, D. N. Adult respiratory distress syndrome and renal failure associated with citalopram overdose. *Hum. Exp. Toxicol.* **22**, 103–105 (2003).
20. Grundemar, L., Wohlfart, B., Lagerstedt, C., Bengtsson, F. & Eklundh, G. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet* **349**, 1602 (1997).
21. Whyte, I. M., Dawson, A. H. & Buckley, N. A. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* **96**, 369–374 (2003).
22. Hyttel, J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int. Clin. Psychopharmacol.* **9 Suppl 1**, 19–26 (1994).

23. Gillman, P. K. A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status. *Hum. Psychopharmacol.* **21**, 117–125 (2006).
24. Isbister, G. K. & Buckley, N. A. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin. Neuropharmacol.* **28**, 205–214 (2005).
25. Talarico, G. *et al.* Serotonin toxicity: a short review of the literature and two case reports involving citalopram. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **32**, 507–509 (2011).
26. com.univ.collaboratif.utils.pdf. at <http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=12132
27. Hoyer, D., Hannon, J. P. & Martin, G. R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **71**, 533–554 (2002).
28. Oates, J. A. & Sjoerdsma, A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* **10**, 1076–1078 (1960).
29. Sternbach, H. The serotonin syndrome. *Am. J. Psychiatry* **148**, 705–713 (1991).
30. Hegerl, U. *et al.* The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **248**, 96–103 (1998).
31. Hegerl, U. & Juckel, G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol. Psychiatry* **33**, 173–187 (1993).
32. Radomski, J. W., Dursun, S. M., Reveley, M. A. & Kutcher, S. P. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med. Hypotheses* **55**, 218–224 (2000).
33. Dunkley, E. J., Isbister, G. K., Sibbritt, D., Dawson, A. H. & Whyte, I. M. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* **96**, 635–642 (2003).

34. Ma, Z., Zhang, G., Jenney, C., Krishnamoorthy, S. & Tao, R. Characterization of serotonin-toxicity syndrome (toxidrome) elicited by 5-hydroxy-L-tryptophan in clorgyline-pretreated rats. *Eur. J. Pharmacol.* **588**, 198–206 (2008).
35. Nisijima, K., Shioda, K., Yoshino, T., Takano, K. & Kato, S. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia in an animal model for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiatry* **37**, 57–62 (2004).
36. Nisijima, K., Yoshino, T., Yui, K. & Katoh, S. Potent serotonin (5-HT)(2A) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res.* **890**, 23–31 (2001).
37. Nisijima, K., Shioda, K., Yoshino, T., Takano, K. & Kato, S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem. Int.* **43**, 155–164 (2003).
38. Jacobs, B. L. An animal behavior model for studying central serotonergic synapses. *Life Sci.* **19**, 777–785 (1976).
39. Darmani, N. A. & Ahmad, B. Long-term sequential determination of behavioral ontogeny of 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor functions in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **288**, 247–253 (1999).
40. Ener, R. A., Meglathery, S. B., Decker, W. A. V. & Gallagher, R. M. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med.* **4**, 63–74 (2003).
41. Isbister, G. K. & Whyte, I. M. Serotonin toxicity and malignant hyperthermia: role of 5-HT₂ receptors. *Br. J. Anaesth.* **88**, 603; author reply 603–604 (2002).
42. Diaz, S. L. & Maroteaux, L. Implication of 5-HT_{2B} receptors in the serotonin syndrome. *Neuropharmacology* **61**, 495–502 (2011).
43. Mnie-Filali, O. *et al.* Pharmacological blockade of 5-HT₇ receptors as a putative fast acting antidepressant strategy. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **36**, 1275–1288 (2011).
44. Nisijima, K., Yoshino, T., Yui, K. & Katoh, S. Potent serotonin (5-HT)(2A) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res.* **890**, 23–31 (2001).

45. Kugelberg, F. C., Apelqvist, G., Carlsson, B., Ahlner, J. & Bengtsson, F. In vivo steady-state pharmacokinetic outcome following clinical and toxic doses of racemic citalopram to rats. *Br. J. Pharmacol.* **132**, 1683–1690 (2001).
46. Deupree, J. D., Montgomery, M. D. & Bylund, D. B. Pharmacological properties of the active metabolites of the antidepressants desipramine and citalopram. *Eur. J. Pharmacol.* **576**, 55–60 (2007).
47. Baldwin, D. S. & Birtwistle, J. The side effect burden associated with drug treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* **59 Suppl 8**, 39–44; discussion 45–46 (1998).
48. Chen, F. *et al.* Characterization of an allosteric citalopram-binding site at the serotonin transporter. *J. Neurochem.* **92**, 21–28 (2005).
49. Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Schneider, B., Launay, J.-M. & Kellermann, O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science* **329**, 1537–1541 (2010).
50. Bezchlibnyk-Butler, K., Aleksic, I. & Kennedy, S. H. Citalopram—a review of pharmacological and clinical effects. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* **25**, 241–254 (2000).
51. Barbey, J. T. & Roose, S. P. SSRI safety in overdose. *J. Clin. Psychiatry* **59 Suppl 15**, 42–48 (1998).
52. Personne, M., Persson, H. & Sjöberg, E. Citalopram toxicity. *Lancet* **350**, 518–519 (1997).
53. Mason, P. J., Morris, V. A. & Balcezak, T. J. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Med. Baltim.* **79**, 201–209 (2000).
54. Personne, M., Sjöberg, G. & Persson, H. Citalopram overdose—review of cases treated in Swedish hospitals. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **35**, 237–240 (1997).
55. Grundemar, L., Wohlfart, B., Lagerstedt, C., Bengtsson, F. & Eklundh, G. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet* **349**, 1602 (1997).
56. Fredericson Overo K, Hojelse F. The Unexpected Preclinical Finding—Elucidation of Dog Toxicity—Citalopram. Stockholm: Association of the Swedish Pharmaceutical Industry; 1994.

57. Witchel, H. J., Pabbathi, V. K., Hofmann, G., Paul, A. A. & Hancox, J. C. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Lett.* **512**, 59–66 (2002).
58. Tarabar, A. F., Hoffman, R. S. & Nelson, L. S. Citalopram overdose: Late presentation of torsades de pointes (TdP) with cardiac arrest. *J. Med. Toxicol.* **4**, 101–105 (2008).
59. Iqbal, M. M., Basil, M. J., Kaplan, J. & Iqbal, M. T. Overview of serotonin syndrome. *Ann. Clin. Psychiatry Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* **24**, 310–318 (2012).
60. Isbister, G. K., Friberg, L. E. & Duffull, S. B. Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in management of QT abnormalities after citalopram overdose. *Intensive Care Med.* **32**, 1060–1065 (2006).
61. Fossa, A. A. *et al.* Dynamic beat-to-beat modeling of the QT-RR interval relationship: analysis of QT prolongation during alterations of autonomic state versus human ether a-go-go-related gene inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**, 1–11 (2005).
62. Research, C. for D. E. and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. at <<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391.htm>>
63. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), www.mhra.gov.uk. Citalopram and escitalopram: QT interval prolongation—new maximum daily dose restrictions (including in elderly patients), contraindications, and warnings. at <<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON137769>>
64. Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P. & Jakus, R. Serotonin and epilepsy. *J. Neurochem.* **100**, 857–873 (2007).
65. Alldredge, B. K. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* **53**, S68–75 (1999).

66. Thundiyil, J. G., Kearney, T. E. & Olson, K. R. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *J. Med. Toxicol.* **3**, 15–19 (2007).
67. Bin Salih, S. *et al.* Metabolic acidosis and generalized seizures secondary to citalopram overdose: a case report. *J. Clin. Pharm. Ther.* **35**, 479–482 (2010).
68. Waring, W. S., Gray, J. A. & Graham, A. Predictive factors for generalized seizures after deliberate citalopram overdose. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 861–865 (2008).
69. Hantson, P. Toxic seizures. *Réanimation* **13**, 343–348 (2004).
70. Nisijima, K., Shioda, K., Yoshino, T., Takano, K. & Kato, S. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia in an animal model for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiatry* **37**, 57–62 (2004).
71. Jakus, R. *et al.* 5-HT_{2C} receptors inhibit and 5-HT_{1A} receptors activate the generation of spike–wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Exp. Neurol.* **184**, 964–972 (2003).
72. López-Torres, E., Lucena, M. I., Seoane, J., Verge, C. & Andrade, R. J. Hepatotoxicity related to citalopram. *Am. J. Psychiatry* **161**, 923–924 (2004).
73. Oström, M., Eriksson, A., Thorson, J. & Spigset, O. Fatal overdose with citalopram. *Lancet* **348**, 339–340 (1996).
74. Bartlett Jr., D. & Tenney, S. M. Control of breathing in experimental anemia. *Respir. Physiol.* **10**, 384–395 (1970).
75. Bruce, R. D. An up-and-down procedure for acute toxicity testing. *Fundam. Appl. Toxicol. Off. J. Soc. Toxicol.* **5**, 151–157 (1985).
76. Borron, S. W., Monier, C., Risède, P. & Baud, F. J. Flunitrazepam variably alters morphine, buprenorphine, and methadone lethality in the rat. *Hum. Exp. Toxicol.* **21**, 599–605 (2002).
77. Derlet, R. W. & Albertson, T. E. Anticonvulsant modification of cocaine-induced toxicity in the rat. *Neuropharmacology* **29**, 255–259 (1990).
78. Therneau, T. M. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. (Springer, 2000).
79. Tallarida, R. & Murray, R. B. in *Man. Pharmacol. Calc. Comput. Programs* 47–49 (Springer-Verlag, 1981).

80. Cook, R., Allcock, R. & Johnston, M. Self-poisoning: current trends and practice in a U.K. teaching hospital. *Clin. Med. Lond. Engl.* **8**, 37–40 (2008).
81. Hendrix, L., Verelst, S., Desruelles, D. & Gillet, J.-B. Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. *Emerg. Med. J. EMJ* **30**, e9 (2013).
82. Gjelsvik, B., Heyerdahl, F. & Hawton, K. Prescribed medication availability and deliberate self-poisoning: a longitudinal study. *J. Clin. Psychiatry* **73**, e548–554 (2012).
83. Tournier, M., Grolleau, A., Cougnard, A., Molimard, M. & Verdoux, H. Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **259**, 86–91 (2009).
84. Afssaps_Rapport-Benzodiazepines_Janvier_2012.pdf. at
<http://ansm.sante.fr/content/download/38059/500324/version/2/file/Afssaps_Rapport-Benzodiazepines_Janvier_2012.pdf>
85. Maignan, M. *et al.* Deliberate Drug Poisoning with Slight Symptoms on Admission: Are there Predictive Factors for Intensive Care Unit Referral? A three-year Retrospective Study. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* (2013). doi:10.1111/bcpt.12132
86. Adnet, F., Atout, S., Galinski, M. & Lapostolle, F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation* **14**, 721–726 (2005).
87. Mégarbane, B., Donetti, L., Blanc, T., Chéron, G. & Jacobs, F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* **15**, 332–342 (2006).
88. Clinical Toxicology, 37(6), 731–751 (1999) Position Statement and Practice Guidelines
on the Use of Multi-Dose Activated Charcoal in the Treatment of Acute Poisoning
Clinical Toxicology, 37(6), 731- 751(1999)
<http://www.eapcct.org/publicfile.php?folder=congress&file=PS_MultipleDoseActivatedCharcoal.pdf>
89. Van Gorp, F., Whyte, I. M. & Isbister, G. K. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann. Emerg. Med.* **54**, 404–408 (2009).

90. Kumar, A. *et al.* The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J. Infect. Dis.* **193**, 251–258 (2006).
91. Buckley, N. A., Dawson, A. H. & Isbister, G. K. Serotonin syndrome. *BMJ* **348**, g1626–g1626 (2014).
92. Abdel-Fattah, A. F., Matsumoto, K., el-Hady, K. A. & Watanabe, H. 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors mediate hypo- and hyperthermic effects of tryptophan in pargyline-pretreated rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **52**, 379–384 (1995).
93. Graudins, A., Dowsett, R. P. & Liddle, C. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. *Emerg. Med. Fremantle WA* **14**, 440–446 (2002).
94. Avis de la commission de transparence, Effexor, Janvier 2004, <<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031509.pdf>>
95. Résumé des caractéristiques du produit: Citalopram. at <<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214745.htm>>
96. Darbin, O., Risso, J. J., Carre, E., Lonjon, M. & Naritoku, D. K. Metabolic changes in rat striatum following convulsive seizures. *Brain Res.* **1050**, 124–129 (2005).
97. Alvarez, J. C., Sanceaume, M., Advenier, C. & Spreux-Varoquaux, O. Differential changes in brain and platelet 5-HT concentrations after steady-state achievement and repeated administration of antidepressant drugs in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **10**, 31–36 (1999).
98. Dupuis, L. *et al.* Platelet serotonin level predicts survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* **5**, e13346 (2010).
99. Dutschmann, M. & Paton, J. F. R. Dynamic changes in glottal resistance during exposure to severe hypoxia in neonatal rats in situ. *Pediatr. Res.* **58**, 193–198 (2005).
100. Te Pas, A. B. *et al.* Breathing patterns in preterm and term infants immediately after birth. *Pediatr. Res.* **65**, 352–356 (2009).
101. Bonora, M. & Vizek, M. Lung mechanics and end-expiratory lung volume during hypoxia in rats. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **87**, 15–21 (1999).

102. Vizek, M. & Bonora, M. Diaphragmatic activity during biphasic ventilatory response to hypoxia in rats. *Respir. Physiol.* **111**, 153–162 (1998).
103. Savard, P., Cole, P., Miljeteig, H. & Haight, J. S. Laryngeal resistance to respiratory airflow in humans. *The Laryngoscope* **103**, 785–792 (1993).
104. Schwake, L., Wollenschläger, I., Stremmel, W. & Encke, J. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med.* **35**, 266–274 (2009).
105. Sungur, M. & Güven, M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit. Care Lond. Engl.* **5**, 211–215 (2001).
106. Ciranni, M. A., Kearney, T. E. & Olson, K. R. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. *J. Clin. Psychiatry* **70**, 122–129 (2009).
107. Camidge, D. R., Wood, R. J. & Bateman, D. N. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **56**, 613–619 (2003).
108. Guzé, B. H. & Baxter, L. R. The serotonin syndrome: case responsive to propranolol. *J. Clin. Psychopharmacol.* **6**, 119–120 (1986).
109. Lane, R. & Baldwin, D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J. Clin. Psychopharmacol.* **17**, 208–221 (1997).
110. Nelson, L. S. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management*. *Clin. Toxicol.* **45**, 315–332 (2007).
111. Reith, D. M. *et al.* Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **34**, 273–278 (1996).
112. Spreux-Varoquaux O. Le Syndrome sérotoninergique (Chapitre 12). In: Sérotonine: Aspects biologiques et cliniques. Edition Lavoisier, Médecine Sciences Publications Ed Lavoisier. 2012.

Annexe1 : Liste des Médicaments impliqués seuls (S) ou en association dans la survenue d'un syndrome (ou toxicité) sérotoninergique. Adapté de Spreux-Varoquaux O¹¹².

Analgésiques opiacées	Péthidine (S) Tramadol (S) Dextropropoxyphène Fentanyl Méthadone
Anticancéreux	Procarbazine
Antidépresseurs	- Antidépresseurs IMAO Iproniazide (S) Moclobémide (S) - ISRS Citalopram (S) Duloxétine (S) Escitalopram (S) Fluoxétine (S) Fluvoxamine (S) Paroxétine (S) Sertraline(S) - IRSNA Duloxétine (S) Milnacipran (S) Venlafaxine (S) - Antidépresseurs tricycliques Clomipramine (S) Imipramine (S) - Autres antidépresseurs Mirtazapine Trazodone
Antiémétiques	Métoclopramide
Antiépileptiques	Carbamazépine
Antihistaminiques sédatifs	Chlorphéniramine Acépromatézine
Anti-infectieux	Linezolide (S) Isoniazide (S) Ciprofloxacine Fluconazole Antirétroviraux Erythromycine
Antimigraineux	Almotriptan (S)

	<p>Elétriptan (S) Frovatriptan (S) Naratriptan (S) Rizatriptan (S) Sumatriptan (S) Zolmitriptan (S)</p>
Anxiolytique	Buspirone (S)
Antitussif opiacé	Dextrométhorphane (S)
Autres	Bleu de Méthylène (S)
Sevrage tabagique	Bupropion (S)
Substances psychoactives d'abus	<p>Amphétamines (S) Cocaïne(S) Acide Lysergique diéthylamide (S) Ecstasy Ethanol Smart-drinks</p>
Suppléments diététiques	<p>Tryptophane (S) Oxyriptan (S)</p>
Thymorégulateurs	Lithium (S)
Divers (en association uniquement)	<p>L-DOPA Meprobamate Métylphénidate S- adénosylméthionine (SAM) Ségégiline Rasagiline</p>
Plantes	<p>Ayahuasca Millepertuis Valériane Kava-kava</p>

Annexe 2: Médicaments inducteurs et inhibiteurs des CYP 2D6, 2C19 et 3A4, d'après, Cytochrome P450 drug interactions table, www.drug-interactions.com.

Cytochromes	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP 2C19	Bortézomib Clopidogrel Delavirdine Efavirenz Erlotinib Esoméprazole Felbamate Fluconazole Fluoxétine Fluvoxamine Géfinitib Gemfibrozil Isoniazide Kétoconazole Lanzoprazole Moclobémide Modafinil Oméprazole Pantoprazole Quétiapine Ritonavir Sildénafil Telmisartan Ticlodipine Tolbutamide Topiramate Tranylcypramine Voriconazole	Rifampicine Carbamazépine Norethindrone Prednisone
CYP 2D6	Amiodarone Bupropion Célécoxib Choroquine Chlorpromazine Cimétidine Citalopram Clomipramine Codéine Delavirdine Dextropropoxyphène Diphenhydramine Doxorubicine Flecaïnide	Rifampicine Dexaméthasone

	<p>Fluoxétine Fluphénazine Fluvoxamine Géfinitéb Halofantrine Halopéridol Imatinib Indinavir Lévomépromazine Lomustine Méthadone m-chlorophénylpipérazine Métoclopramide Mirtazapine Moclobémide Néfazodone Norfluoxétine Paroxétine Perphénazine Primaquine Prométhazine Propafénone Propranolol Quétiapine Quinidine Ranitidine Réboxétine Rispéridone Ritonavir Sertraline Sildénafil Terbinafine Thioridazine Ticlopidine Venlafaxine Vinblastine Yohimbine</p>	
CYP 3A4	<p>Amiodarone Amprénavir Anastrozole Silibinine Ciclosporine Cimétidine Ciprofloxacine Clatithromycine Clotrimazole Danazol Delavirdine</p>	<p>Bosentan Carbamazépine Dapoxétine, Efavirenz, Millepertuis Modafinil, Névirapine, Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rifabutine,</p>

	Desogestrel Diethyldithiocarbamate Dihydralazine Diltizem Doxycycline Erythromycine Ethinylestradiol Fluconazole Fluoxétine Fluvoxamine Gestodène Jus de pamplemousse Imatinib Indinavir Isoniazide Itraconazole Kétoconazole Lopinavir Miconazole Mirtazapine Néfazodone Nelfinavir Névirapine Nifédipine Nitrendipine Norfluoxétine Paroxétine Propranolol Quétiapine Quinine Quinidine Ranitidine Réboxétine Réglisse Ritonavir Roxithromycine Saquinavir Sertraline Sildénafil Troglitazone Troleandomycine Verapamol Voriconazole	Rifampicine Vandétanib, Vemurafénib
--	--	---

Annexe 3 : Code CIM 10 utilisés

Intoxications par des médicaments et des substances biologiques (T36-T50)

T36 Intoxication par antibiotiques systémiques

- T36.0 Pénicillines
- T36.1 Céphalosporines et autres bêtalactamines
- T36.2 Groupe du chloramphénicol
- T36.3 Macrolides
- T36.4 Tétracyclines
- T36.5 Aminosides
- T36.6 Rifamycines
- T36.7 Antibiotiques antifongiques administrés par voie générale
- T36.8 Autres antibiotiques systémiques
- T36.9 Antibiotique systémique, sans précision

T37 Intoxication par d'autres anti-infectieux et antiparasitaires systémiques

- T37.0 Sulfamides
- T37.1 Antimycobactériens
- T37.2 Antipaludiques et médicaments agissant sur d'autres protozoaires du sang
- T 37.3 Autres antiprotozoaires
- T37.4 Anthelminthiques
- T37.5 Antiviraux
- T37.8 Autres anti-infectieux et antiparasitaires systémiques précisés
- T37.9 Anti-infectieux et anti-parasitaire systémiques, sans précision

T38 Intoxication par hormones et leurs substituts synthétiques et antagonistes, non classés ailleurs

- T38.0 Glucocorticoïdes et analogues synthétiques
- T38.1 Hormones thyroïdiennes et leurs dérivés
- T38.2 Antithyroïdiens
- T38.3 Insuline et hypoglycémiantes oraux [antidiabétiques]
- T38.4 Contraceptifs oraux
- T38.5 Autres ò strogènes et progestatifs
- T38.6 Antigonadotropines, anti-ò strogènes, anti-androgènes, non classés ailleurs
- T38.7 Androgènes et autres anabolisants
- T38.8 Hormones et leurs substituts synthétiques, autres et sans précision
- T38.9 Antagonistes hormonaux, autres et sans précision

T39 Intoxication par analgésiques non opioïdes, antipyrétiques et antirhumatisants

- T39.0 Salicylés
- T39.1 Dérivés du 4-aminophénol
- T39.2 Dérivés pyrazolés
- T39.3 Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]
- T39.4 Antirhumatismaux, non classés ailleurs
- T39.8 Autres analgésiques non opioïdes et antipyrétiques, non classés ailleurs
- T39.9 Analgésique non opioïde, antipyrétique et antirhumatismal, sans précision

T40 Intoxication par narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes]

- T40.0 Opium
- T40.1 Héroïne
- T40.2 Autres opioïdes
- T40.3 Méthadone
- T40.4 Autres narcotiques synthétiques
- T40.5 Cocaïne
- T40.6 Narcotiques, autres et sans précision
- T40.7 Cannabis (dérivés)
- T40.8 Lysergide [LSD]
- T40.9 Psychodysléptiques [hallucinogènes], autres et sans précision

T41 Intoxication par anesthésiques et gaz thérapeutiques

- T41.0 Anesthésiques gazeux
- T41.1 Anesthésiques intraveineux
- T41.2 Anesthésiques généraux, autres et sans précision
- T41.3 Anesthésiques locaux
- T41.4 Anesthésique, sans précision
- T41.5 Gaz thérapeutiques

T42 Intoxication par anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques et anti-parkinsoniens

- T42.0 Dérivés de l'hydantoïne
- T42.1 Iminostilbènes
- T42.2 Succinimides et oxazolidine-diones
- T42.3 Barbituriques
- T42.4 Benzodiazépines
- T42.5 Anti-épileptiques en association, non classés ailleurs
- T42.6 Autres anti-épileptiques, sédatifs et hypnotiques
- T42.7 Anti-épileptiques, sédatifs et hypnotiques, sans précision
- T42.8 Antiparkinsoniens et autres dépresseurs centraux du tonus musculaire

T43 Intoxication par médicaments psychotropes, non classés ailleurs

- T43.0 Antidépresseurs tricycliques et tétracycliques
- T43.1 Antidépresseurs inhibiteurs de la mono-amine-oxydase
- T43.2 Antidépresseurs, autres et non précisés
- T43.3 Psycholeptiques et neuroleptiques dérivés de la phénothiazine
- T43.4 Neuroleptiques de type butyrophénone et thioxanthène
- T43.5 Psycholeptiques et neuroleptiques, autres et non précisés
- T43.6 Psychostimulants présentant un risque d'abus
- T43.8 Autres médicaments psychotropes, non classés ailleurs
- T43.9 Médicament psychotrope, sans précision

T44 Intoxication par médicaments agissant essentiellement sur le système nerveux autonome

- T44.0 Anticholinestérasiques
- T44.1 Autres parasympathomimétiques [cholinergiques]
- T44.2 Ganglioplégiques, non classés ailleurs
- T44.3 Autres agents parasympatholytiques [anticholinergiques et antimuscariniques] et spasmolytiques, non classés ailleurs

- T44.4 Agents principalement alpha-sympathomimétiques, non classés ailleurs
- T44.5 Agents principalement bêta-sympathomimétiques, non classés ailleurs
- T44.6 Alpha-bloquants, non classés ailleurs
- T44.7 Bêta-bloquants, non classés ailleurs
- T44.8 Agents bloquants neuronaux adrénergiques et d'action centrale, non classés ailleurs
- T44.9 Médicaments agissant essentiellement sur le système nerveux autonome, autres et sans précision

T45 Intoxication par substances essentiellement systémiques et hématologiques, non classées ailleurs

- T45.0 Médicaments antiallergiques et antiémétiques
- T45.1 Médicaments antitumoraux et immunosuppresseurs
- T45.2 Vitamines, non classées ailleurs
- T45.3 Enzymes, non classées ailleurs
- T45.4 Fer et ses composés
- T45.5 Anticoagulants
- T45.6 Médicaments agissant sur la fibrinolyse
- T45.7 Antagonistes des anticoagulants, vitamine K et autres coagulants
- T45.8 Autres substances essentiellement systémiques et hématologiques
- T45.9 Substance essentiellement systémique et hématologique, sans précision

T46 Intoxication par substances agissant essentiellement sur le système cardio-vasculaire

- T46.0 Glucosides cardiotoniques et médicaments d'action similaire
- T46.1 Inhibiteurs calciques
- T46.2 Autres antiarythmismes, non classés ailleurs
- T46.3 Vasodilatateurs coronariens, non classés ailleurs
- T46.4 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- T46.5 Autres antihypertenseurs, non classés ailleurs
- T46.6 Antihyperlipidémiques et antiartériosclérosants
- T46.7 Vasodilatateurs périphériques
- T46.8 Substances antivariqueuses, y compris les agents sclérosants
- T46.9 Substances agissant essentiellement sur le système cardio-vasculaire, autres et sans précision

T47 Intoxication par substances agissant essentiellement sur le tractus gastro-intestinal

- T47.0 Inhibiteurs des récepteurs histaminiques H2
- T47.1 Autres antiacides et antisécrétoires gastriques
- T47.2 Laxatifs stimulants
- T47.3 Laxatifs salins et osmotiques
- T47.4 Autres laxatifs
- T47.5 Médicaments facilitant la digestion
- T47.6 Antidiarrhéiques
- T47.7 Emétiques
- T47.8 Autres substances agissant essentiellement sur le tractus gastro-intestinal
- T47.9 Substance agissant essentiellement sur le tractus gastro-intestinal, sans précision

T48 Intoxication par substances agissant essentiellement sur les muscles lisses et striés et l'appareil respiratoire

- T48.0 Ocytociques
- T48.1 Myorelaxants (muscles striés) [bloquants neuro-musculaires]
- T48.2 Substances agissant essentiellement sur les muscles, autres et sans précision
- T48.3 Antitussifs
- T48.4 Expectorants
- T48.5 Médicaments contre le coryza [rhume banal]
- T48.6 Antiasthmatiques, non classés ailleurs
- T48.7 Substances agissant essentiellement sur l'appareil respiratoire, autres et sans précision

T49 Intoxication par substances à usage topique agissant essentiellement sur la peau et les muqueuses et par médicaments à usage ophtalmologique, oto-rhino-laryngologique et dentaire

- T49.0 Médicaments antifongiques, anti-infectieux et anti-inflammatoires à usage topique, non classés ailleurs
- T49.1 Antiprurigineux
- T49.2 Astringents et détergents locaux
- T49.3 Emollients, calmants et protecteurs
- T49.4 Kératolytiques, kératoplastiques et autres médicaments et préparations capillaires
- T49.5 Médicaments et préparations ophtalmologiques
- T49.6 Médicaments et préparations utilisés en oto-rhino-laryngologie
- T49.7 Médicaments dentaires à usage topique
- T49.8 Autres topiques
- T49.9 Topique, sans précision

T50 Intoxication par diurétiques et médicaments et substances biologiques, autres et sans précision

- T50.0 Minéralocorticoïdes et leurs antagonistes
- T50.1 Diurétiques de l'anse
- T50.2 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, benzothiadiazides et autres diurétiques,
- T50.3 Produits agissant sur l'équilibre électrolytique, calorique et hydrique
- T50.4 Médicaments agissant sur le métabolisme de l'acide urique
- T50.5 Anorexigènes
- T50.6 Antidotes et chélateurs, non classés ailleurs
- T50.7 Analeptiques et antagonistes des opiacés
- T50.8 Agents de diagnostic
- T50.9 Médicaments et substances biologiques, autres et sans précision

Lésion auto-infligée (X60 à X65)

X60 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition

- X60.0 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, au domicile
- X60.1 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans un établissement collectif

X60.2 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans une école, autre institution et lieu d'administration publique

X60.3 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans un lieu de sport et d'athlétisme

X60.4 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans la rue ou sur la route

X60.5 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans une zone de commerce et de services

X60.6 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans un local industriel et chantier de construction

X60.7 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans une exploitation agricole

X60.8 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans d'autres lieux précisés

X60.9 Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits, dans un lieu

X61 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs

X61.0 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, au domicile

X61.1 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans un établissement collectif

X61.2 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans une école, autre institution et lieu d'administration publique

X61.3 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans un lieu de sport et d'athlétisme

X61.4 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans la rue ou sur la route

X61.5 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans une zone de commerce et de services

X61.6 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans un local industriel et chantier de construction

X61.7 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans une exploitation agricole

X61.8 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans d'autres lieux précisés

X61.9 Auto-intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans un lieu

X62 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs

X62.0 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, au domicile

X62.1 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans un établissement collectif

X62.2 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans une école, autre institution et lieu d'administration publique

X62.3 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans un lieu de sport et d'athlétisme

X62.4 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans la rue ou sur la route

X62.5 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans une zone de commerce et de services

X62.6 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans un local industriel et chantier de construction

X62.7 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans une exploitation agricole

X62.8 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans d'autres lieux précisés

X62.9 Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, dans un lieu

X63 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits

X63.0 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, au domicile

X63.1 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans un établissement collectif

X63.2 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans une école, autre institution et lieu d'administration publique

X63.3 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans un lieu de sport et d'athlétisme

X63.4 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans la rue ou sur la route

X63.5 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans une zone de commerce et de services

X63.6 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans un local industriel et chantier de construction

X63.7 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans une exploitation agricole

X63.8 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans d'autres lieux précisés

X63.9 Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, dans un lieu

X64 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, autres et sans précision

X64.0 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, au domicile

X64.1 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans un établissement collectif

X64.2 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans une école, autre institution et lieu d'administration publique

X64.3 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans un lieu de sport et d'athlétisme

X64.4 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans la rue ou sur la route

X64.5 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans une zone de commerce et de services

X64.6 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans un local industriel et chantier de construction

X64.7 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans une exploitation agricole

X64.8 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans d'autres lieux précisés

X64.9 Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, dans un lieu

X65 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool

X65.0 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, au domicile

X65.1 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans un établissement collectif

X65.2 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans une école, autre institution et lieu d'administration publique

X65.3 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans un lieu de sport et d'athlétisme

X65.4 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans la rue ou sur la route

X65.5 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans une zone de commerce et de services

X65.6 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans un local industriel et chantier de construction

X65.7 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans une exploitation agricole

X65.8 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans d'autres lieux précisés

X65.9 Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, dans un lieu

Annexe 4 : « Mechanisms of high-dose citalopram-induced death in a rat model », Toxicology. 2012 Dec 16;302(2-3):248-54 , Avec l'autorisation de Elsevier B.V, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X12003186>

Résumé

Rationnel : La toxicité des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) dont le citalopram est le représentant le plus sélectif, est réputée faible. Or les IRS ont été rendus responsables de syndromes sérotoninergiques, de convulsions, d'anomalies électrocardiographiques, voire de troubles respiratoires et de décès. L'implication de cette classe pharmacologique au cours des intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) apparaît peu documentée par des données récentes en France. Ainsi, la morbidité des IMV impliquant un IRS aux urgences (SAU) et les symptômes les plus fréquemment observés à la suite d'une exposition toxique aux IRS sont peu décrits. De même, les mécanismes toxiques impliqués dans les décès ne sont clairs. **Objectifs :** Nous avons mené ces travaux dans le but de : 1- mieux connaître l'épidémiologie des IMV dans un SAU et y préciser l'implication des IRS ; 2- explorer une éventuelle sur-morbidité liée aux IRS dans les IMV polymédicamenteuses ; 3-comprendre les mécanismes de décès induits par de fortes doses de citalopram et les moyens de les prévenir. **Méthodes :** Nous avons conduit une étude observationnelle des IMV admises au SAU durant 4 ans, avec appariement des patients ayant ingéré un IRS versus des patients intoxiqués non exposés à un IRS. Nous avons également mené une étude expérimentale chez le rat Sprague-Dawley pour connaître la dose létale médiane (MLD) du citalopram et explorer la toxicité neurologique, respiratoire et systémique impliquée dans le décès consécutif à l'administration de citalopram. Des dosages de sérotonine plasmatiques et plaquettaires ont été effectués afin de caractériser le rôle de la toxicité sérotoninergique. **Résultats :** Les IRS étaient impliqués dans 16% des IMV au SAU, soit en 2^e position après les benzodiazépines. L'attribution des symptômes observés aux effets sérotoninergiques était rarement faite (dans environ un cas sur cinq) par les médecins urgentistes en charge des patients. La survenue d'un syndrome sérotoninergique et de convulsions était plus fréquente dans le groupe de patients intoxiqués par IRS que chez les témoins appariés. Un allongement du QT a été noté chez un patient et aucune toxicité respiratoire n'a été décelée. Le recours à la ventilation mécanique était plus important du fait de troubles de la conscience, sans augmentation pour autant du nombre d'admission en réanimation en comparaison aux témoins. L'étude expérimentale nous a permis de montrer que les décès induits par le citalopram étaient toujours précédés de convulsions, et que la prévalence des convulsions étaient dose-dépendante, significativement plus fréquente pour les fortes doses de citalopram (80 et 120% de la MLD) comparativement aux autres groupes (60% de la MLD et témoins). De même, le citalopram induisait une baisse dose-dépendante de la sérotonine plaquettaire et une élévation dose-dépendante de la sérotonine plasmatique. L'incidence du syndrome sérotoninergique était, par contre, comparable. Le citalopram n'induisait ni hypoxémie, ni hypercapnie, ni hyperlactatémie ; mais il était responsable d'un allongement du temps inspiratoire et d'un « braking expiratoire » mimant un phénomène adaptatif à l'hypoxémie. Par ailleurs, le prétraitement par diazépam ou cyproheptadine des rats intoxiqués avec une dose létale de citalopram prévenait les convulsions et le décès. **Conclusions :** La toxicité des IRS et du citalopram en particulier, semble essentiellement neurologique, tant chez l'homme que chez l'animal. Le syndrome sérotoninergique et les convulsions devraient être rassemblés en marqueurs de la toxicité sérotoninergique. Il est nécessaire de sensibiliser les médecins urgentistes à cette toxicité, en utilisant les critères de Hunter, plus simples et probablement plus spécifique. La place des antidotes restent à définir, mais, selon notre modèle expérimental, ils pourraient être efficaces pour réduire cette toxicité spécifique.

Mots clés : Toxicité sérotoninergique, citalopram, convulsion, décès, urgences, antidote

Serotonin toxicity induced by serotonin-reuptake inhibitors: clinical features and experimental model: Example of citalopram

Abstract:

Background: Toxicity of the serotonin-reuptake inhibitors (SRI) including citalopram, the most selective one, is considered as relatively low. However SRI may be responsible for serotonin syndrome, seizures, electrocardiographic abnormalities, respiratory failure, and even death. Implication of SRI in deliberate drug poisonings has not been assessed by recent data in France. Morbidity of SRI-related poisonings as well as the most common resulting presentations in the emergency department (ED) remains poorly described. Moreover, mechanisms of SRI-attributed death remain unclear. **Objectives:** We conducted these clinical and experimental studies: 1- to better understand the epidemiology of drug poisonings in one ED in Paris area and analyze SRI involvement; 2- to investigate a possible over-morbidity related to SRI in multidrug poisonings and describe the most common SRI-related complications; 3- to understand mechanisms of death induced by elevated doses of citalopram and its possible prevention. **Methods:** We conducted an observational study during 4 years in an ED matching patients who ingested at least one IRS with patients who did not. We also conducted an experimental study in the Sprague-Dawley rat to determine the median lethal dose (MLD) of citalopram and investigate citalopram-related neurological, respiratory, and systemic toxicity as well as mechanisms of citalopram-induced death. Platelet and plasma serotonin were measured to ensure the serotonergic mechanism. **Results:** SRI were involved in 16% of the drug poisonings admitted to the ED, ranking at the second place after the benzodiazepines. Attribution of the observed signs and symptoms to the serotonin toxicity was rarely performed by the emergency physicians in charge, in only one out of five cases. Onset of serotonin syndrome and seizures were more frequent in SRI-exposed patients than in their matched controls. QT prolongation was observed in one patient while no direct respiratory toxicity was reported. Mechanical ventilation was more frequently used in SRI-exposed patients due to impaired consciousness, despite no resulting increased admission rate to the intensive care unit in comparison to the controls. Based on our rat study, citalopram-induced death always occurred after seizures which were dose-dependent, with a greater prevalence at the two highest doses of citalopram (80 and 120% of the MLD) than in the other groups (60% of control and the MLD). Citalopram-induced decrease in platelet serotonin and increase in plasma serotonin were dose-dependent. However, incidence of serotonin syndrome appears similar in all the groups. Citalopram did not induce hypoxemia, hypercapnia or hyperlactacidemia, but resulted in a slight prolongation in the inspiratory time and an "expiratory braking" that could be attributed to an adaptive phenomenon to hypoxemia. Pretreatment with diazepam and cyproheptadine prevented rats treated with lethal-doses of citalopram from seizures and death. **Conclusions:** SRI and citalopram in particular are mainly responsible for neurological toxicity, both in humans and rats. Serotonin syndrome and seizures should be grouped as markers of serotonin toxicity. Emergency physicians should become more aware of this specific toxicity. Using the simpler and probably more specific Hunter criteria may be useful in the ED. The exact indications of antidotes remain to be defined, but our experimental model seems to support their effectiveness to prevent IRS-related specific serotonin toxicity.

Keywords: Serotonin toxicity, citalopram, seizure, death, emergency department, antidote