



CENTRE HOSPITALIER  
Henri Laborit

# Trois syndromes iatrogènes en psychiatrie

*Denis Richard*

*ACPPHOS  
Royan – 1<sup>er</sup> juin 2018*

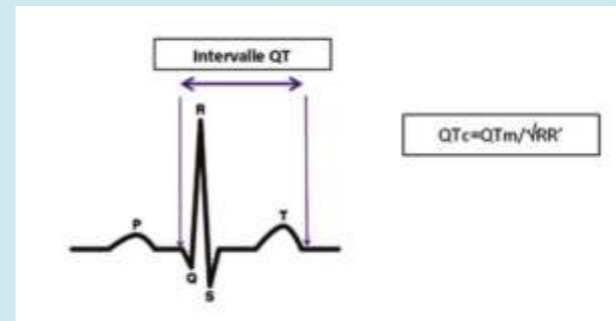
## Iatrogénie en psychiatrie ≠ signes iatrogéniques psychiatriques

- Allongement du QT et torsades de pointes
- Toxicité sérotoninergique
- Syndrome malin des neuroleptiques
- *Syndrome anticholinergique (non traité)*



# Allongement du QT et torsades de pointes (physiopathologie)

- Durée séparant le début de l'onde QR (dépoléarisation ventriculaire) et la fin de l'onde T (repolarisation ventriculaire).



- $QTc = QT / (RR)^{1/2}$
- < 450 msec (homme) ou 460 msec (femme)
- Allongement: blocage ou dysfonction des canaux ioniques: origine congénitale, iatrogénie
- QT long: risque de torsades de pointes (tachycardie ventriculaire)



# Allongement du QT et torsades de pointes (facteurs de risque de torsades)

- Âge élevé
- Sexe féminin
- Antécédents de bradycardie
- Insuffisance hépatique et/ou rénale (modification de la cinétique des médicaments)
- HypoMg, hypoCa, surtout kypoK (pathologique ou iatrogène)
- Métabolisme lent pour le CYP2D6 (5-10% des Caucasiens)
- Pathologies diverses : Parkinson, diabète, obésité, hypothyroïdie, cardiopathies, cirrhose du foie, etc.



# Allongement du QT et torsades de pointes (antipsychotiques typiques)

- **Phénothiazines** / Thioridazine (Melleril) retirée du marché (2005); risque présent avec toutes les phénothiazines
- **Butyrophénones** / Halopéridol (risque faible), dropéridol (IV-IM retiré du marché en 2001 puis réintroduit en IM seul). FDA : monitoring systématique sous butyrophénone
- **Benzamides** / Sultopride (Barnétil) retiré du marché mais amisulpride (Solian) bien toléré



# Allongement du QT et torsades de pointes (antipsychotiques atypiques)

- Risque faible mais non nul
- **Clozapine** : anomalie ECG chez 25% des patients avec rares allongements du QT. Pas de cas connu d'arythmie ventriculaire.
- **Rispéridone** : rares cas chez des sujets en hypoK + cardiopathie
- **Olanzapine, aripiprazole, quétiapine** : tolérance satisfaisante
- Aucun de ces médicaments ne figure sur la liste ANSM des médicaments torsadogènes



# Allongement du QT et torsades de pointes (antidépresseurs)

- Tricycliques : clomipramine peut-être plus sûre
- IRS : très rares modifications du QT sauf citalopram (restrictions d'usage en 2011 par la FDA; citalopram et escitalopram inscrits sur la liste des « torsadogènes » de l'ANSM)
- Mirtazapine, venlafaxine, duloxétine : pas de problème significatif
- Vortioxétine : absence d'études



# Allongement du QT et torsades de pointes (autres psychotropes)

- Lithium : données discordantes
- Thymorégulateurs anticomitiaux : pas de problème
- Benzodiazépines : pas de problèmes
- Hydroxyzine : **CI** (allongement congénital ou acquis du QT, facteurs de risque, association à des médicaments torsadogènes)
- Méthadone : « prudence » selon AMM





# Allongement du QT et torsades de pointes (prise en charge)

- Arrêt du médicament torsadogène
- Équilibrage des anomalies hydro-électrolytiques (KCl, MgSO<sub>4</sub>)
- Éventuelle administration d'atropine
- Éventuelle stimulation cardiaque



# Allongement du QT et torsades de pointes (prévention)

- Surveillance électrocardiographique (ECG pré-traitement puis itératif); correction des désordres ioniques , prise en compte des facteurs de risques et comorbidités
- Respect de l'AMM (interactions cinétiques, effets pharmacologiques additifs, voir Thésaurus des interactions de l'ANSM: associations déconseillées ASDEC ou contre-indiquées CI)



# Allongement du QT et torsades de pointes (associations CI – Thésaurus des interactions, ANSM 2016)

- L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée.
- Certains, en raison de leur caractère incontournable, font exception en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes: méthadone et neuroleptiques en font partie.
- Citalopram, escitalopram et hydroxyzine restent contre-indiqués avec tous les torsadogènes.



# Suivi cardiométabolique d'un traitement antipsychotique

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre Ombilical	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

*T0 : avant le traitement / M1 : 1 mois après le début du traitement / M3 : 3 mois après le début du traitement*

**Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques**  
*(Afssaps 2010)*



# Toxicité sérotoninergique (historique)

- **1959** : un cas fatal sous iproniazide + péthidine (« encéphalite toxique »)
- **1960** : Oates et Sjoerdsma : syndrome indolaminergique (tryptophane + IMAO)
- **1984** : affaire Zion (phénelzine + péthidine) → *Libby Zion Law* (durée du travail des PH à New York < 80H/semaines)
- **Années 1990** : fréquence accrue et nombreux décès (93 en 2002 aux EU)
- **1991** : Insel décrit le « syndrome sérotoninergique »



# Toxicité sérotoninergique (étiologie)

- Origine centrale et périphérique
- Hyperstimulation 5-HT1A des noyaux gris centraux et de la moelle, avec hyperactivité, hyperréflexie, anxiété
- Hyperstimulation 5-HT2A, avec hyperthermie, troubles de la coordination motrice, excitation neuromusculaire
- Mécanisme d'action :
  - *réduction de la dégradation de la sérotonine*
  - *diminution de la recapture de la sérotonine*
  - *augmentation des précurseurs de la sérotonine ou action d'agonistes directs*
  - *augmentation du relargage de la sérotonine*



# Toxicité sérotoninergique (médicaments pro-sérotoninergiques)

Famille thérapeutique	Exemples de molécules pro-sérotoninergiques
<b>Antidépresseurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* IMAO irréversibles ou réversibles (moclobémide, sélégiline)</li> <li>* Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, clomipramine, désipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline</li> <li>* Antidépresseurs d'action duale : duloxétine, mirtazapine (risque très faible), venlafaxine, vortioxétine</li> <li>* Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, millepertuis (phytothérapie)</li> </ul>
<b>Antipsychotiques</b>	Dropéridol, olanzapine, rispéridone
<b>Anxiolytiques</b>	Buspirone (risque très faible)
<b>Normothymiques</b>	Carbamazépine, divalproate de sodium et valpromide, lithium
<b>Médicaments d'aide au sevrage tabagique</b>	Bupropion
<b>Antalgiques opioïdes</b>	Buprénorphine, fentanyl, hydrocodone, méthadone, morphine, oxycodone, pentazocine, tramadol
<b>Antitussifs</b>	Dextrométhorphan
<b>Antimigraineux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan</li> <li>* Alcaloïdes de l'ergot</li> </ul>
<b>Anticomitiaux</b>	Carbamazépine, valproate de sodium
<b>Antiparkinsoniens</b>	Lévodopa
<b>Anorexigènes</b>	Sibutramine, phénylpropanolamine
<b>Antibiotiques et antiviraux</b>	Ciprofloxacine, fluconazole, linézolide, ritonavir
<b>Antiémétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Sétrons</li> <li>* Métochloramide</li> </ul>
<b>Psychostimulants</b>	Méthylphénidate
<b>Produits de diagnostic</b>	Bleu de méthylène
<b>Drogues illicites</b>	Amphétamines, cocaïne, « ecstasy »
<b>Phytothérapie</b>	Ginseng, millepertuis, noix de muscade



# Toxicité sérotoninergique (manifestations cliniques)

- Mesure du taux de sérotonine sans intérêt
- Critères de Dunkley (2003)
  - *Administration d'une substance pro-sérotoninergique*
  - *Présence de l'un au moins des signes et syndromes suivants :*
  - *Hypertonie musculaire et température > 38°C et clonus oculaire ou inductible*
  - *Clonus inductible et agitation ou hypersudation*
  - *Clonus oculaire et agitation ou hypersudation*
  - *Clonus spontané*
  - *Tremblement et hyperréflexie*





# Toxicité sérotoninergique (diagnostic différentiel)

**A. Présence d'au moins trois des manifestations cliniques suivantes, coïncidant avec l'addition à un traitement établi ou avec l'augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique connu :**

- \* **Modification de l'état psychique (confusion, hypomanie)**
- \* **Agitation**
- \* **Myoclonie**
- \* **Hyperréflexie**
- \* **Diaphorèse (hypersudation)**
- \* **Frissons et fièvre**
- \* **Tremblements**
- \* **Diarrhées**
- \* **Troubles de la coordination motrice**

**B. Les autres étiologies (pathologies infectieuses, métaboliques, abus ou sevrage de substances) ont été exclues.**

**C. Un neuroleptique n'a pas été administré, ni sa posologie augmentée, avant l'apparition des signes cités plus haut.**



# Toxicité sérotoninergique (diagnostic différentiel)

	Etiologie pharmacologique (iatrogène)	Chronologie	Signes vitaux	Signes cliniques essentiels	Traitement
<b>Syndrome anticholinergique</b>	Surtout fréquent chez le sujet âgé : * Antidépresseurs tricycliques * Antispasmodiques urinaires * Antihistaminiques phénothiaziniques * Antiparkinsoniens anticholinergiques, etc.	* Apparaît dans les 24h. * Résolution en quelques heures à quelques jours.	Tachycardie et tachypnée Hyperthermie (39°C ou plus) Coma et dépression respiratoire	Sécheresse cutanée, sécheresse buccale, sécheresse du nez et de la gorge (toux), troubles de la vision avec photophobie et mydriase, flush cutané, agitation et désorientation, confusion mentale (parfois délire), rétention urinaire, constipation	* Traitement généralement symptomatique * Administration d'une benzodiazépine, voire de physostigmine dans les cas sévères.
<b>Hyperthermie maligne</b>	Syndrome rare, ayant une origine autosomique (mutation dans les gènes codant certains canaux calciques) : * Anesthésiques halogénés (desflurane, halothane, sévoflurane, etc.) (1 cas pour 250000 patients) * Suxaméthonium	* Survient en quelques minutes à 24h. * Résolution en 24h à 48h sous traitement.	Réponse hypermétabolique susceptible d'entraîner un décès dans 10% des cas : Hypertension Tachycardie et tachypnée Acidose métabolique Hyperthermie souvent fulminante Défaillance organique systémique et possible décès	Hypersudation, marbrures rouges sur la peau, agitation, constipation, rigidité musculaire, hyporéflexie	* Traitement complexe (notamment si les signes surviennent pendant une intervention chirurgicale) * Injection IV de dantrolène (Dantrium)
<b>Syndrome malin des neuroleptiques</b>	* Neuroleptiques typiques ou atypiques	Se développe en quelques jours à quelques semaines. Résolution en environ une dizaine de jours sous traitement.	Hypertension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie (environ 41°C)	Sialorrhée, hypersudation, pâleur, stupeur, mutisme, coma, diminution ou non du péristaltisme intestinal, rigidité musculaire, bradyréflexie	* Monitoring * Administration d'une benzodiazépine injectable ou d'un agoniste dopaminergique (amantadine, bromocriptine) * Administration de dantrolène dans les cas les plus sévères



# Toxicité sérotoninergique (prise en charge)

- **Présentations bénignes à modérées**
- Hospitalisation non systématique
- Arrêt du traitement et normalisation des signes en 24h
- Mesures symptomatiques prévenant la survenue de complications type rhabdomyolyse ou insuffisance rénale
- Monitoring étroit pendant au moins 6 à 12h. L'amélioration survient dans les 24 à 36h.
- **Présentations sévères**
- Soins intensifs
- Activité musculaire du patient réduite au maximum.
- Hyperthermie traitée par refroidissement : les antipyrétiques sont inefficaces puisqu'elle résulte d'une hyperactivité musculaire et non d'une dysrégulation hypothalamique.
- Au-dessus de 41,1°C, patient sédaté, curarisé et intubé.
- Déficit hydrique corrigé pour maintenir une diurèse suffisante (200 à 300ml/h)
- L'administration d'une benzodiazépine (diazépam) soulage l'agitation, les myoclonies et la rigidité musculaire
- Tension artérielle est souvent particulièrement labile : HTA corrigée par des antihypertenseurs d'action brève (esmolol, nitroprussiate) et l'hypotension l'est par injection de sympathomimétiques.
- Dantrolène, actif dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques ici inefficace.



# Toxicité sérotoninergique (prévention)

- Limiter la prescription et l'association de médicaments pro-sérotoninergiques
- Adapter la posologie en monothérapie
- Prévoir un délai suffisant pour les switches
- Informer le prescripteur comme le patient
- Sensibiliser aux risques associés à l'auto-médication



# Syndrome malin des neuroleptiques (étiologie)

- Administration d'antipsychotiques ou d'antagonistes dopaminergiques apparentés (ex : métopropramide)
- Facteurs favorisants: déshydratation, sexe masculin, âge jeune, augmentation rapide des doses, usage parentéral, comorbidités neurologiques, antécédents de SMN, recours aux antipsychotiques typiques (ex : halopéridol, fluphénazine)
- Rares cas (action indirecte) : tricycliques, lithium, normothymiques anticonvulsivants, baclofène



# Syndrome malin des neuroleptiques (clinique)

- Survenue dans la semaine suivant la première prise du traitement, voire dans les 24 heures (15% des cas) ; Exceptionnel plus d'un mois après le début du traitement.
- Diagnostic porté après exclusion d'une étiologie infectieuse (méningite, abcès du cerveau), psychiatrique (catatonie, delirium, syndrome extrapyramidal, comitialité), toxique (syndrome anticholinergique, intoxication salicylée, hyperthermie maligne, toxicité sérotoninergique, sevrage en baclofène, BZD ou alcool), endocrinienne (thyrotoxicose, phéochromocytome) ou encore d'une insolation.
- Hyperthermie souvent importante (mais variable : de 37°C à plus de 41°C)
- Pâleur cutanée
- Agitation motrice, troubles du tonus musculaire avec rigidité extrapyramidale
- Troubles du SNA (tachycardie, tachypnée, difficultés à respirer avec hypoxie, PA augmentée et labile, bradyréflexie, hypersalivation, incontinence, tremblements,)
- Acidose métabolique
- Insuffisance rénale
- Troubles de la conscience
- Signes biologiques évocateurs mais peu spécifiques : augmentation de la myoglobinurie, des transaminases sériques, de la CPK et hyperleucocytose ( $> 15000/\text{mm}^3$ )



# Syndrome malin des neuroleptiques (prise en charge)

- Les signes régressent en 5 à 14 jours
- Traitement avant tout symptomatique : maintien de l'équilibre ionique et hydrique, refroidissement
- Rigidité musculaire traitée par une BZD injectable
- Blocage dopaminergique levé si besoin par administration d'agoniste type bromocriptine (2,5mg x3/j : prudence car risque de vomissements et d'hypotension) ou amantadine (200-400mg/j)
- Dantrolène (myorelaxant périphérique agissant sur certains canaux calciques) indiqué (1-2,5mg/kg puis 1mg/kg/6h par voie IV avec relais per os ; association à une BZD et à un agoniste dopaminergique.
- Récupération en 7 à 10 jours (elle peut être plus longue si l'épisode survient après injection d'une forme retard)



# Syndrome malin des neuroleptiques (prévention)

- Sensibilisation des prescripteurs
- Reprise prudente du traitement possible après 3 semaines : choisir une autre molécule, introduite à doses progressives, en éliminant les facteurs de risque évitables







CENTRE HOSPITALIER  
Henri Laborit

Merci pour



votre attention