

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/237602333>

Les interactions entre psychotropes – L'exemple des antidépresseurs

Article · January 2003

CITATIONS
0

READS
968

2 authors, including:



Nitza Thomasson
Institut de France

24 PUBLICATIONS 787 CITATIONS

SEE PROFILE

Les interactions entre psychotropes – L'exemple des antidépresseurs

Nitza Thomasson, Hélène Ollat

1. Introduction

On le sait bien, toute association médicamenteuse, et en particulier celle des psychotropes, expose à des interactions. Les unes sont d'ordre **pharmacologique**, mécanistique, les effets d'un produit pouvant être potentialisés ou au contraire inhibés par un autre produit. On les imagine aisément ; c'est par exemple la synergie entre les effets sédatifs des benzodiazépines et ceux de certains antidépresseurs imipraminiques, ou *a contrario* l'antagonisme d'ordre **pharmacocinétique**, un produit modifiant le métabolisme d'un autre, et elles sont beaucoup moins bien connues. Bien sûr cette dichotomie est toute relative puisque l'activité d'un produit dépend aussi de son métabolisme (quantité métabolisée, production de métabolites actifs ou inactifs) (*figure 1*).

Nous illustrerons ces interactions entre psychotropes à propos des antidépresseurs, en nous limitant à celles susceptibles d'avoir une incidence clinique et que nous devons prendre en compte lors de nos prescriptions.

2. Le métabolisme des antidépresseurs

- Les antidépresseurs, comme de très nombreux autres produits, sont métabolisés au niveau de la muqueuse intestinale et du foie par le système enzymatique cytochrome P450 (CYP450). A ce jour, on a identifié plus d'une trentaine d'enzymes CYP450 et la liste n'est certainement pas close. Cinq d'entre elles sont impliquées dans le métabolisme des antidépresseurs : **1A2**, **2D6**,

2C9, **2C19** et **3A4** (le premier chiffre qualifie la famille enzymatique, la lettre le sous-type de l'enzyme, et le second chiffre l'enzyme proprement dite, c'est-à-dire le produit génique).

Leurs effets ne sont pas univoques : par exemple CYP450 1A2 déméthyle les antidépresseurs imipraminiques sans les inactiver (les métabolites déméthylés restent actifs) tandis que CYP450 2D6 les hydroxyle et ainsi les inactive.

- A cette complexité des effets enzymatiques proprement dits s'ajoute celle des interactions pharmacocinétiques. En effet les enzymes CYP450 responsables du métabolisme des antidépresseurs

- sont inhibées par divers psychotropes, dont les antidépresseurs eux-mêmes. A cet égard, certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRSs) sont les plus puissants (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine). Un autre ISRS, le citalopram, et deux des "nouveaux antidépresseurs", la mirtazapine et la venlafaxine, ont au contraire très peu ou pas d'effets inhibiteurs (*tableau 1*)

- sont inversement activées (induites) par d'autres psychotropes. Par exemple la carbamazépine est un inducteur puissant du CYP450 3A4 et un inducteur plus faible du CYP450 1A2. A noter que le tabac peut aussi induire CYP450 1A2

- interviennent dans le métabolisme d'autres psychotropes ; le *tableau 2* en donne quelques exemples

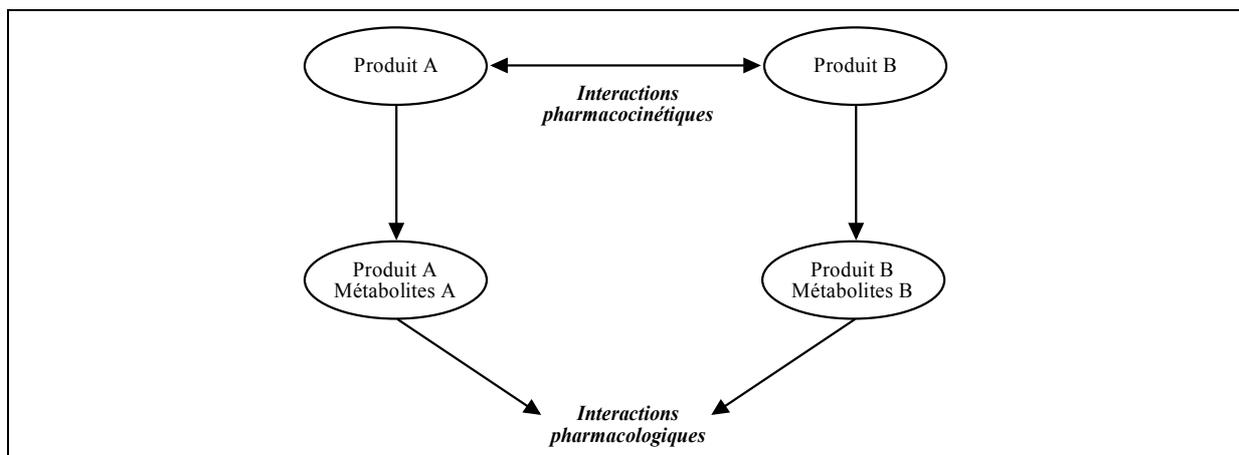


Figure 1. Les deux types d'interaction médicamenteuse.

3. Interactions pharmacocinétiques entre antidépresseurs et autres psychotropes

3.1. Les mieux connues sont celles des ISRSs (*tableau 3*). Pour autant il reste beaucoup à faire... leurs seules interactions bien documentées concernant les antidépresseurs imipraminiques et la carbamazépine (Tégréto[®]), qui ne sont certainement pas les traitements le plus souvent associés aux ISRSs, tandis qu'on ne sait rien ou presque de leur association aux benzodiazépines ou aux hypnotiques (le Vidal ne les évoque même pas).

Ceci dit la fluoxétine (Prozac[®]) et la fluvoxamine (Floxyfral[®]) apparaissent nettement comme les plus grands fauteurs de troubles, ce qui est bien en accord avec la puissance et la variété de leurs effets sur le système enzymatique CYP450. En revanche la paroxétine (Deroxat[®]), également douée d'effets inhibiteurs non négligeables sur le système CYP450, semble exposer à moins d'interactions, mais elle a été aussi moins étudiée.

	1A2	2C9/19	2D6	3A4
Imipraminiques				
- secondaires	•	•	++	++
- tertiaires	++	•	•	++
ISRS				
- citalopram	+	+	+	+
- fluoxétine	++	++	+++	+++
- fluvoxamine	+++	+++	+	+++
- paroxétine	++	+	+++	++
- sertraline	+	++	+	++
Autres				
- mirtazapine	+	+	+	+
- néfazodone	+	+	+	+++
- venlafaxine	+	+	+	+

+, ++, +++ : risque d'inhibition minime, modéré, élevé

Tableau 1. Les effets inhibiteurs des antidépresseurs sur CYP450.

	Enzymes CYP450		
	1A2	2D6	3A4
Substrats	Antidépresseurs Neuroleptiques ⁽¹⁾ Clozapine Olanzapine	Antidépresseurs Neuroleptiques Clozapine Olanzapine Risperidone	Antidépresseurs Neuroleptiques Clozapine Benzodiazépines Carbamazépine ⁽²⁾
Inhibiteurs	Antidépresseurs	Antidépresseurs	Antidépresseurs
Inducteurs	Tabac Carbamazépine	•	Carbamazépine ⁽²⁾ Phénobarbital Phénytoïne

- 1) Seules sont bien connues les voies métaboliques des neuroleptiques atypiques
- 2) La carbamazépine est à la fois substrat et inducteur du CYP450 3A4. En d'autres termes elle induit son propre métabolisme ; d'où le risque d'une chute de ses taux plasmatiques lors de son administration prolongée.

Tableau 2. Les principales interactions identifiées des psychotropes dans le système CYP450.

3.2. Quant aux antidépresseurs imipraminiques, trois interactions pharmacocinétiques sont bien documentées

- i) les ISRSs (cf supra)
- ii) la carbamazépine : celle-ci diminue les concentrations plasmatiques de l'imipraminique dont il est parfois nécessaire d'augmenter la posologie
- iii) la thioridazine (Melleril[®], un neuroleptique phénotiazinique qu'on ne prescrit plus guère sauf en gériatrie pour calmer l'agitation délirante des démences) : elle augmente les concentrations plasmatiques de l'imipraminique et risque ainsi d'en majorer les effets indésirables.

3.3. Pour les IMAOs, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (dont la venlafaxine – Effexor[®]) ou les "autres antidépresseurs" tels que les appelle le Vidal, le chapitre des interactions pharmacocinétiques reste à écrire. Seules sont bien signalées les augmentations des taux plasmatiques de carbamazépine et de phénytoïne lorsque ces produits sont associés à la viloxazine (Vivalan[®]).

4. Interactions pharmacodynamiques entre antidépresseurs et autres psychotropes

4.1. Le risque majeur est celui d'un "syndrome sérotoninergique", résultant d'une hyperactivité de la transmission sérotoninergique, qui peut être léthal. Ses symptômes se développent plus ou moins rapidement de façon séquentielle ou simultanée. Dans tous les cas ils imposent l'arrêt immédiat des traitements responsables, et bien souvent ils nécessitent une hospitalisation. Il peut se manifester par des troubles très variés

- i) digestifs : diarrhée
- ii) végétatifs : hypo- ou hypertension artérielle, tachycardie, sueurs, hyperthermie
- iii) moteurs : tremblement, myoclonies, hyperactivité, rigidité, hyperréflexie
- iv) psychiques : agitations, hypomanie, confusion

Le *tableau 4* rappelle les associations qui peuvent l'induire et les recommandations du Vidal à cet égard.

Produits (*)	Résultats éventuels de l'interaction avec l'ISRS (Δ)	Conduite à tenir
Antidépresseurs imipraminiques	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des concentrations plasmatiques des deux antidépresseurs (citalopram, sertraline) ou du seul imipraminique (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) • Augmentation du risque de convulsions et des effets indésirables du ou des antidépresseurs 	Surveillance clinique Réduction de la posologie si nécessaire
<i>Benzodiazépines</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des concentrations plasmatiques de la benzodiazépine rapportée avec la fluoxétine 	Surveillance clinique Réduction de la posologie de la benzodiazépine si nécessaire
Carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine, avec risque de surdosage • Décrite avec la fluoxétine et la fluvoxamine 	Surveillance des taux plasmatiques de la carbamazépine et réduction de sa posologie si nécessaire
Méthadone	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des concentrations plasmatiques de la méthadone avec risque de surdosage 	Surveillance clinique Réduction de la posologie de la méthadone si nécessaire
Neuroleptiques Clozapine <i>Olanzapine</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des concentrations plasmatiques du neuroleptique avec risque de surdosage • Décrite avec la <i>fluoxétine</i> et la fluvoxamine 	Surveillance clinique Réduction de la posologie du neuroleptique si nécessaire
Phénytoïne	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec risque de surdosage • Décrite avec la fluoxétine et la fluvoxamine 	Surveillance clinique Réduction de la posologie de la phénytoïne si nécessaire
Tacrine	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de tacrine et signes de surdosage • Décrite avec la fluvoxamine 	Association déconseillée

(*) les produits apparaissant en italiques ne sont pas cités dans le Vidal

(Δ) Citalopram : Séropram[®] ; Fluoxétine : Prozac[®] ; Fluvoxamine : Floxyfral[®] ; Paroxétine : Déroxat[®] ; Sertraline : Zoloft[®]

Tableau 3. Interactions pharmacocinétiques entre ISRSs et autres psychotropes.

Bien qu'il ne s'agisse pas de psychotropes, il faut y ajouter les **triptans**, des agonistes sérotoninergiques 5HT_{1D} utilisés dans les crises migraineuses et les algies vasculaires de la face. Les triptans peuvent faciliter l'émergence d'un syndrome sérotoninergique chez les patients recevant des antidépresseurs. Surtout cette association fait courir le risque d'une poussée hypertensive et/ou d'une vasoconstriction coronarienne. Aussi les triptans sont-ils contre-indiqués en association aux ISRSs, aux IRSAs (du moins au minalcipran selon le Vidal, mais on peut logiquement y ajouter la venlafaxine), et aux IMAOs (sélectifs ou non).

4.2. Les autres interactions pharmacodynamiques des antidépresseurs qui posent problème en clinique sont presque exclusivement le fait des imipraminiques

- i) l'alcool, naturellement déconseillé, potentialise leurs effets sédatifs, comme il potentialise ceux de la miansérine (Athymyl®) et de la mirtazapine (Norset®)
- ii) inversement les imipraminiques, la miansérine et la mirtazapine majorent les effets sédatifs de tous les déprimeurs du système nerveux central (barbituriques, benzodiazépines, hypnotiques...) d'où des "précautions d'emploi"

- iii) les imipraminiques abaissent le seuil épiléptogène, problème particulièrement crucial dans le cas de l'épilepsie temporale qui s'accompagne volontiers de troubles thymiques. Aussi faut-il reserrer la surveillance de ces patients et parfois ajuster leur traitement anticomitial
- iv) enfin les imipraminiques ont des effets sur l'électrophysiologie cardiaque sans conséquences chez les patients ne présentant ni troubles du rythme ni troubles de la conduction, et/ou ne recevant pas de neuroleptiques. La majorité des neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones, benzamides et le pimozide) augmentent l'intervalle QT de façon dose-dépendante, ce qui potentialise le risque de survenue de troubles graves du rythme ventriculaire comme les torsades de pointe. Les imipraminiques majorent ce risque, et tout particulièrement dans le cas du sultopride (Barnétyl®). Celui-ci a le triste privilège d'être le seul neuroleptique formellement contre-indiqué par le Vidal en association aux imipraminiques pour cette raison. Bien sûr ceci est légitimé par la pharmacovigilance mais quand même... alors que nous disposons de neuroleptiques efficaces et dénués d'effets sur le QT (*tableau 5*), ne serait-il pas raisonnable d'exclure par principe (certains diraient de précaution) toute association entre imipraminiques et neuroleptiques affectant le QT ?

IMAO non sélectif Iproniazide (Marsilid®)	→	ISRSs	Contre-indication
	→	Imipraminiques	Contre-indication
	→	IRSA (1)	Contre-indication
	→	Tianeptique	Déconseillé
IMAOs sélectifs A Moclobémide (Moclamine®) Toloxatone (Humoryl®)	→	ISRSs	Déconseillé
	→	Imipraminiques	Déconseillé
	→	IRSAs	Déconseillé
IMAO sélectif B Sélégiline (Déprényl®)	↔	ISRSs	A prendre en compte
Lithium (3)	→	ISRSs	Précautions d'emploi
	→	IRSAs	Précautions d'emploi
Millepertuis	↔	ISRSs (2)	Précautions d'emploi

1) IRSA : inhibiteur de la recapture de sérotonine et de noradrénaline
 2) Seuls sont citées au Vidal la fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine
 3) L'existence d'interactions entre le lithium et les IMAOs n'est pas documentée cliniquement, mais ce qu'on sait des interactions du lithium avec les inhibiteurs de la recapture de sérotonine incite à la prudence

Tableau 4. Associations aux antidépresseurs pouvant induire un syndrome sérotoninergique – Recommandations du Vidal.

Diazépines	Clozapine Loxapine Olanzapine	Leponax® Loxapac® Zyprexa®
Autres	Pimozide Risperdal ⁽¹⁾	Orap® Rispéridone®

1) Des cas d'allongement du QT ont été rapportés avec le risperdal, mais celui-ci avait été utilisé à de très fortes doses, dépassant les recommandations de l'AMM.

Tableau 5. Les neuroleptiques dénués d'effets sur l'intervalle QT (seules sont citées les formes orales).

REFERENCES

Dictionnaire Vidal 2002.

Bloom F.E., Kupfer D.J. (1995) Psychopharmacology : the fourth generation of progress. New York, Raven Press.

Gelenberg A.J., Bassuk E.L. (1997) The practitioner's guide to psychoactive drugs, 4th edition. New York, Plenum Medical Book Co.

Hardman J.G., Limbird L.E. (1996) Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, New York, McGraw-Hill.

Nemeroff C.B., Schatzberg A.F. (1999) Recognition and treatment of psychiatric disorders : a psychopharmacology handbook for primary care, Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.

Pies R.W. (1998) Handbook of essential psychopharmacology. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.

Schatzberg A.F., Nemeroff B. (1998) Textbook of psychopharmacology, 2nd edition, Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.