

Décembre 1998

## INTERACTIONS : MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

Luc P. Balant, DrSc, Professeur Titulaire  
Effie A. Balant-Gorgia, DrSc, Privat Docent

### TYPES D'INTERACTIONS

#### Interaction désirable & indésirable

Chez les patients souffrant d'un trouble mental l'administration de plus d'un médicament est fréquente. En effet, un malade déprimé peut souffrir d'une maladie "somatique" et un patient présentant un trouble somatique peut aussi présenter un trouble relevant de la sphère de la psychiatrie. Le médecin espère qu'une interaction médicamenteuse ne viendra compromettre la conduite "en parallèle" des deux traitements. Les interactions sont considérées en majorité comme indésirables. Par ailleurs, il peut arriver qu'un patient souffrant d'une maladie mentale ne réponde pas bien à une monothérapie. Il est alors possible d'associer deux principes actifs agissant selon des modes d'action différents. On parle alors d'une interaction désirable ou d'une thérapie de "renforcement". La présente mise au point ne traitera que des interactions indésirables en se concentrant sur les médicaments psychotropes. Il ne faut cependant pas oublier que bon nombre de médicaments utilisés en médecine interne, en chirurgie et dans les autres disciplines de la médecine peuvent aussi déclencher des interactions indésirables.

#### Interaction pharmacocinétique & Pharmacodynamie

Une interaction entre deux médicaments peut survenir au niveau pharmacocinétique ou au niveau pharmacodynamique. En pratique clinique, une interaction purement pharmacocinétique, donc sans aucune modification des effets bénéfiques ou indésirables, ne présente que peu d'intérêt. Ce type d'interaction est cependant rare pour les médicaments psychotropes.

### PHARMACOCINETIQUE

Les psychotropes sont à de rares exceptions près (lithium, sulpiride) des substances lipophiles. Leur élimination de l'organisme se réalise souvent en deux étapes : 1) biotransformation dans le foie en métabolites plus hydrophiles et 2) élimination des métabolites par voie rénale. L'absorption gastro-intestinale est généralement complète, mais entre le système gastro-intestinal et la circulation systémique, le premier passage de la molécule mère à travers le foie peut déjà entraîner une importante transformation en métabolites. L'essentiel des interactions pharmacocinétiques des psychotropes va donc se jouer au niveau du métabolisme de premier passage et de la clairance hépatique.

#### Les enzymes du métabolisme hépatique

De très nombreuses enzymes sont impliquées dans la biotransformation des psychotropes. Il s'agit souvent de cytochromes P450 (ou CYP) qui interviennent dans le métabolisme hépatique et, par voie de conséquence, dans de nombreuses interactions. Le tableau 1 indique les CYP les plus connus et leurs substrats. La nomenclature est dérivée de nos connaissances en biologie moléculaire. Il faut remarquer qu'un même médicament peut être métabolisé par plus d'une enzyme. Il est alors important de connaître la voie métabolique la plus importante pour essayer de prévoir quelle est la probabilité de la survenue d'une interaction. Pour les nouveaux médicaments, ces connaissances sont acquises lors du développement et pour les plus anciens, c'est souvent l'utilisation clinique qui révèle les risques liés à la combinaison de plusieurs principes actifs. En tout état de cause, le Compendium Suisse des Médicaments donne des informations généralement précises en ce qui concerne les interactions les plus connues.

Tableau 1 : Enzymes et substrats (pour lesquels les données sont disponibles)  
(voir aussi <http://intermed/baseweb/Pharma/P450sub.htm> établi par Pascal Bonnabry, HUG)

		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
amitriptyline	Saroten/Tryptizol			X	0	X
clomipramine	Anafranil	X		X	0	X
désipramine					0	
imipramine	Tofranil	X		X	0	X
nortriptyline	Nortrilen				0	
citalopram	Seropram			X	X	
fluoxétine	Fluctine/Prozac				X	
fluvoxamine	Floxyfral	X			X	
paroxétine	Deroxat				X	
sertraline	Zoloft					X
moclobémide	Aurorix		X			
miansérine	Tolvon	X			X	X
venlafaxine	Efexor				X	X
halopéridol	Haldol				X	X
thioridazine	Melleril				X	X
clozapine	Leponex	0			X	X
olanzapine	Zyprexa	X			X	
rispéridone	Risperdal			0		
alprazolam	Xanax					X
clonazépam	Rivotril					X
diazépam	Valium			X		X
midazolam	Dormicum					X
triazolam	Halcion					X
zolpidem	Stilnox					X
zopiclone	Imovane					X
acide valproïque	Dépakine					X
carbamazépine	Tégrétole					X
phénytoïne	Epanutin	X				X

X = voie métabolique décrite

0 = voie métabolique principale sur laquelle s'exerce la majorité des interactions

### Inhibition enzymatique

Une inhibition enzymatique peut être observée lorsqu'un médicament est susceptible d'inhiber le métabolisme d'un autre en "bloquant" une enzyme responsable de l'élimination du médicament "inhibé". Le résultat de cette interaction est l'augmentation de la concentration plasmatique du médicament inhibé, voire des deux médicaments. Le tableau 2 donne quelques exemples de psychotropes inhibiteurs enzymatiques fréquemment rencontrés en psychiatrie. Il existe cependant beaucoup d'autres médicaments à visée "somatique" susceptibles d'exercer le même effet.

L'effet clinique habituel d'une inhibition enzymatique est de déclencher la survenue d'effets indésirables de type "surdosage" malgré le fait que le patient reçoive (en apparence) une dose parfaitement normale de médicament.

Certains auteurs recommandent d'associer dans les cas difficiles deux médicaments agissant sur des cibles pharmacologiques différentes. Une association de ce type est la combinaison d'un antidépresseur tricyclique avec un antidépresseur agissant sélectivement sur la recapture de la sérotonine.

Ce type de combinaison doit être utilisé avec prudence car une interaction pharmacocinétique au niveau du CYP2D6 ne peut être exclue, surtout si le médicament "sérotonine-spécifique" est la fluoxétine (Fluctine) ou la paroxétine (Deroxat) qui sont de puissants inhibiteurs du CYP 2D6.

Tableau 2 : Quelques inhibiteurs des cytochromes P450  
(voir aussi <http://intermed/baseweb/pharma/P450inhind.htm> établi par Pascal Bonnabry, HUG)

		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
ac. valproïque	Dépakine	X				X
fluoxétine	Fluctine			X	X	X
fluvoxamine	Floxyfral	X		X		X
halopéridol	Haldol				X	
lévomépromazine	Nozinan				X	
méthadone					X	
miansérine	Tolvon					X
moclobémide	Aurorix	X		X	X	
paroxétine	Deroxat				X	
thioridazine	Melleril				X	

### Induction enzymatique

L'induction enzymatique résulte de la synthèse de quantités accrues de certaines enzymes hépatiques. Les médicaments éliminés par le biais d'une enzyme "induite" voient leur vitesse d'élimination augmentée. Par voie de conséquence, les concentrations plasmatiques sont diminuées. Le tableau 3 indique quelques inducteurs enzymatiques.

Le principal problème que pose l'induction enzymatique est sa mise en évidence "différentielle" par rapport à une "non-réponse" au traitement due au fait que le patient ne présente pas le "profil de répondeur" au principe actif utilisé ou à cause d'une mauvaise compliance au traitement. Dans ce dernier cas, le dialogue médecin-patient doit être conduit avec beaucoup de doigté car la suspicion de non-compliance peut être très mal ressentie par un patient qui prend ses médicaments avec la régularité d'une montre suisse.

Tableau 3 : Quelques inducteurs des cytochromes P450  
(voir aussi <http://intermed/baseweb/pharma/P450inhind.htm> établi par Pascal Bonnabry, HUG)

		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
carbamazépine	Tégrétol					X
phénobarbital	Luminal					X
phénytoïne	Epanutin	X				X

Il est intéressant de noter que l'on ne connaît pas d'inducteur pour l'enzyme CYP2D6. Les goudrons contenus dans la fumée du tabac et à la surface de la viande grillée au "barbecue" sont des inducteurs du CYP1A2 et du CYP3A4.

### Autres mécanismes

L'association de lithium avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, certains diurétiques ou un régime sans sel peut conduire à une augmentation de la lithiémie à la suite de la perturbation de l'excrétion rénale du lithium.

### PHARMACODYNAMIE

Des interactions sans cause pharmacocinétique peuvent aussi être observées. Ainsi, tous les principes actifs ayant une action "dépresseur" du système nerveux central peuvent renforcer mutuellement leurs effets. A titre d'exemple d'une interaction de ce type cliniquement importante, on peut citer la combinaison de clozapine (Leponex) et de benzodiazépines, qui doit être évitée car elle peut provoquer des troubles cardiaques ou respiratoires sévères. Les interactions de l'alcool avec bon nombre de médicaments psychotropes entrent aussi dans ce registre.

L'association d'antidépresseurs "sérotonine-spécifiques" et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase peut conduire à un syndrome sérotoninergique qui se manifeste par des manifestations indésirables dont des frissons, des tremblements, de la diarrhée, des troubles de coordination, de la fièvre, de la confusion, de l'agitation, une myoclonie, de la transpiration. La survenue d'un tel syndrome nécessite une hospitalisation immédiate en soins intensifs.

## CONSIDERATIONS TEMPORELLES

### Inhibition enzymatique

Généralement, les effets d'une inhibition enzymatique se remarquent relativement rapidement. Le blocage du site enzymatique est rapide. Il est cependant possible qu'un certain temps soit nécessaire (environ 4 demi-vies d'élimination) pour que le nouvel état stationnaire des concentrations plasmatiques du "médicament inhibé" soit atteint. Pour la majorité de médicaments psychotropes, cette durée est de l'ordre de 3 à 4 jours. La levée de l'inhibition dépend en revanche de la demi-vie d'élimination du "médicament inhibiteur" (environ 7 demi-vies d'élimination). Cette levée peut être généralement observée après une semaine. Une exception notoire est l'inhibition du CYP2D6 par la fluoxétine qui peut être observée plus longtemps car son métabolite principal (aussi un inhibiteur du CYP2D6) a une demi-vie de l'ordre de 10 jours.

### Induction enzymatique

L'induction enzymatique implique la néo-synthèse de quantités supplémentaires d'enzyme. La mise en œuvre de cette néo-synthèse exige un peu de temps et on considère qu'il faut généralement attendre 1 à 2 semaines pour que l'effet soit maximum. Il n'est donc pas toujours facile de faire la relation causale entre la perte apparente de l'effet d'un "médicament induit" et l'introduction d'un "médicament inducteur". Cette situation est fréquemment rencontrée en psychiatrie du développement mental où l'on est amené à prescrire simultanément un neuroleptique et un anti-épileptique. La levée de l'induction est aussi un phénomène "retardé" car il faut que le contenu enzymatique du foie retourne à la normale, ce qui prend un certain temps.

### Interactions pharmacodynamiques

Très souvent la survenue d'une interaction pharmacodynamique est rapide, voire brutale. Elle est aussi fréquemment imprévisible. Il s'agit donc de situations qui nécessitent le plus souvent une intervention d'urgence.

## EN GUISE DE CONCLUSION

L'étude des interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique est une partie intégrante du développement d'un nouveau médicament. Cette connaissance est obtenue par l'utilisation de tests in vitro avec des microsomes ou des hépatocytes humains. Ces tests permettent de prévoir la probabilité de la survenue d'une interaction entre deux principes actifs. Dans le cas d'un signal in vitro "positif", la réalité ou l'inexistence de cette interaction doit être confirmée in vivo, généralement chez des volontaires en bonne santé. Si une interaction est confirmée, elle doit être décrite dans le Compendium. Or, il est évident que ce processus ne permet pas de détecter toutes les interactions possibles entre le nouveau médicament et tous ceux qui sont déjà sur le marché (et a fortiori avec ceux qui ne sont pas encore commercialisés). Une partie des interactions est aussi détectée au cours des essais cliniques du nouveau médicament. L'expérience montre cependant que bon nombre d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne sont détectées que lors de l'utilisation "à grande échelle" du nouveau médicament. L'absence de description d'une interaction dans le Compendium ne signifie donc en aucune manière qu'elle ne peut pas survenir. Il s'en suit que toute association de deux médicaments doit faire l'objet d'un suivi clinique spécifique afin de minimiser la survenue d'événements indésirables.

La probabilité de la survenue d'une interaction médicamenteuse augmente exponentiellement en fonction du nombre de médicaments prescrits simultanément. Il est donc utile, chaque fois que cela est possible, de préférer une pharmacothérapie simple à un schéma posologique impliquant de nombreux médicaments. Quand cela n'est pas possible (la pratique clinique montre que cela est plus souvent le cas que l'on ne le croit), une surveillance particulièrement attentive du patient doit être mise en place. Il faut se souvenir du fait que le temps écoulé entre l'introduction d'un nouveau médicament et le moment de la survenue de la manifestation indésirable constitue fréquemment un élément confondant dans l'établissement d'une relation cause-effet.

<p>Président : Ch. Bryois - <u>Membres de la commission</u> : P. Baumann - Th. Buclin - J.-M. Chanez - H. Lambert - I. Lenarth - C. Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Weyeneth</p>
--

<p>Adresse : M. Michoud / secrétariat Dr Bryois - DUPA - Clinique B - Site de Cery - 1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69</p>
--