

Département de psychiatrie

Unité de Pharmacogénétique et de Psychopharmacologie Clinique

# Gestion des interactions médicamenteuses en psychiatrie

**Dr Frederik VANDENBERGHE**

Pharmacien clinicien FPH / Pharmacologue clinique SSPTC

Maître d'enseignement et de recherche clinique CHUV-Unil

[frederik.vandenberghe@chuv.ch](mailto:frederik.vandenberghe@chuv.ch)



# Unité de Pharmacogénétique et de Psychopharmacologie Clinique (UPPC)

- Dosages plasmatiques de psychotropes et interprétation
- Colloques de psychopharmacologie clinique et interventions
- Tests pharmacogénétique et phénotypage des cytochromes P450
- Elaboration de recommandations en psychopharmacologie : **[www.chuv.ch/uppc](http://www.chuv.ch/uppc)**
- Consultation de psychopharmacologie clinique : **021 314 27 07**



**wooclap**  
StartGround



1 Allez sur [wooclap.com](http://wooclap.com)

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement  
**UEXUUD**

## Pourquoi cette présentation

Consultation téléphonique de psychopharmacologie:

- 10% des sollicitations portent sur des interactions médicamenteuses (2025)
- Ne constituent pas la source principale des questions
- Premier trimestre 2025 : «hausse» des demandes liées aux alertes générées par les logiciels d'interactions

# Objectifs

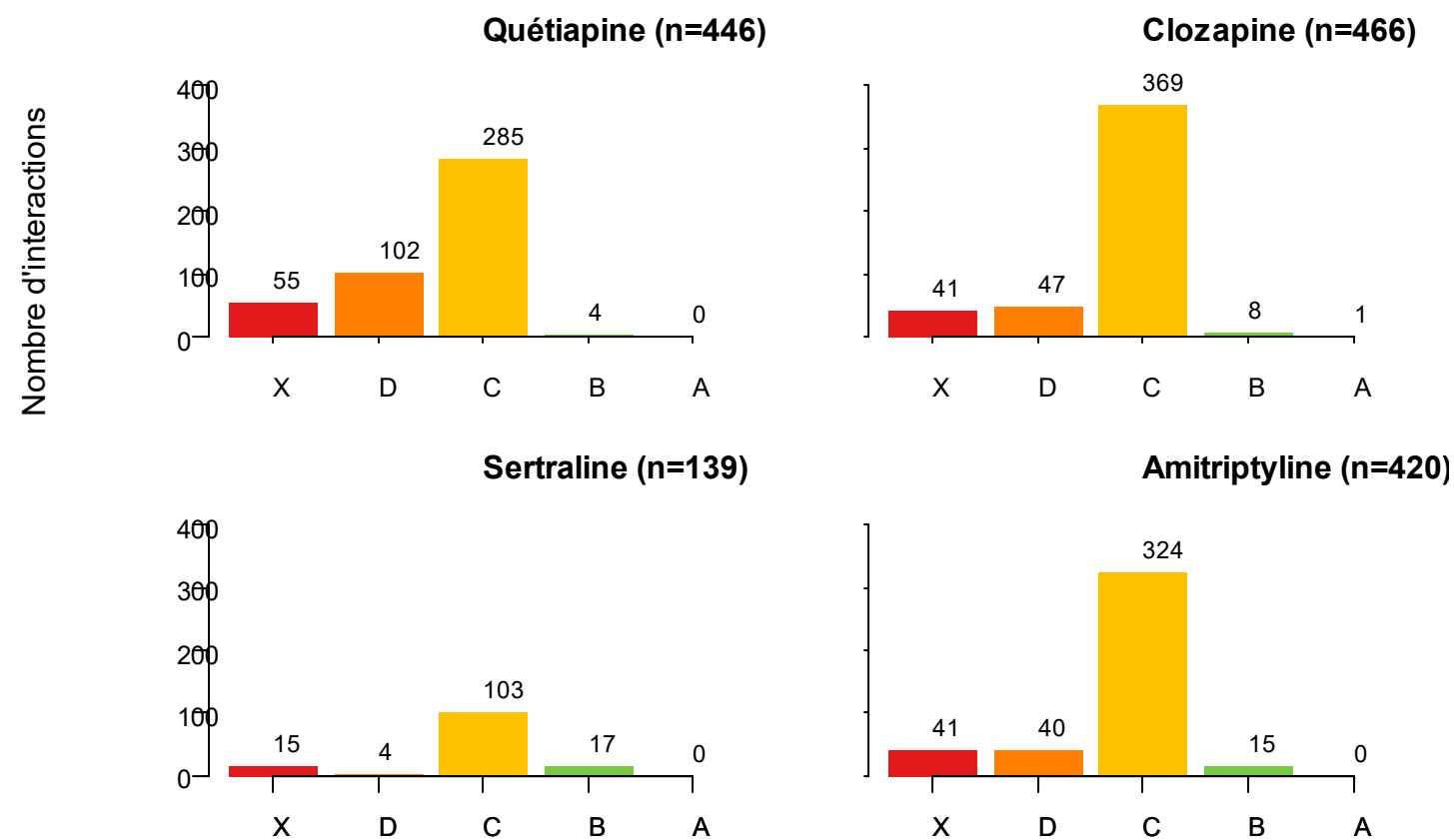
1. Comprendre les limites et la complexité de la prédiction des interactions médicamenteuses (avec les psychotropes)
2. Définir une conduite à tenir adaptée au contexte (pas de réponse unique)

## Situation clinique



- Mme L., 45 ans, BEG
- Traitement habituel: escitalopram 20 mg/j pour un trouble anxieux
- Nouvelle ordonnance : ajout de trazodone 50 mg le soir pour des insomnies
- Logiciel d'interaction conseille un suivi car présence d'un risque sérotoninergique et prolongation QT
- Comment gérez vous cette situation ?

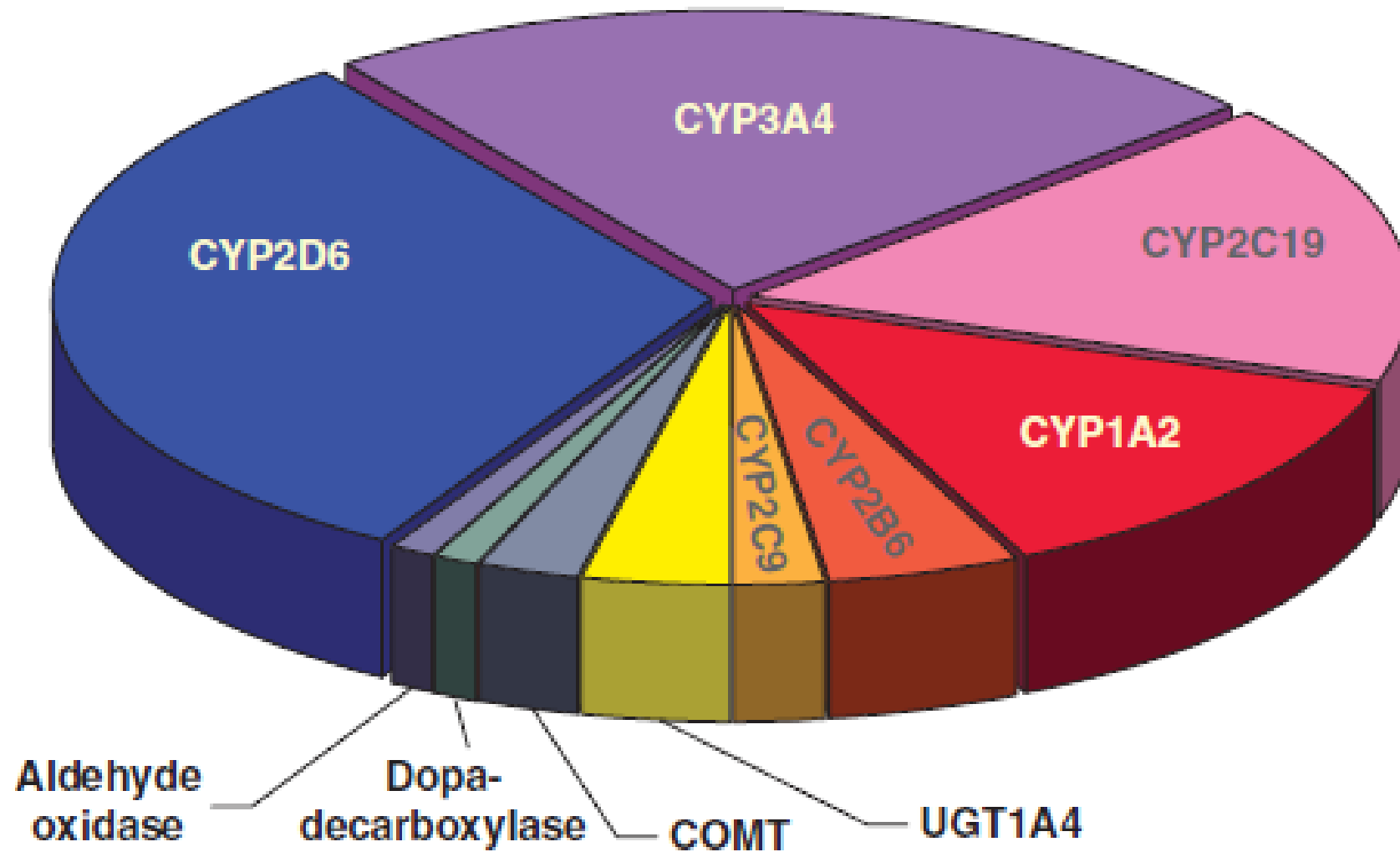
# Interactions : répartition par catégorie (UpToDate, 26/01/2026)



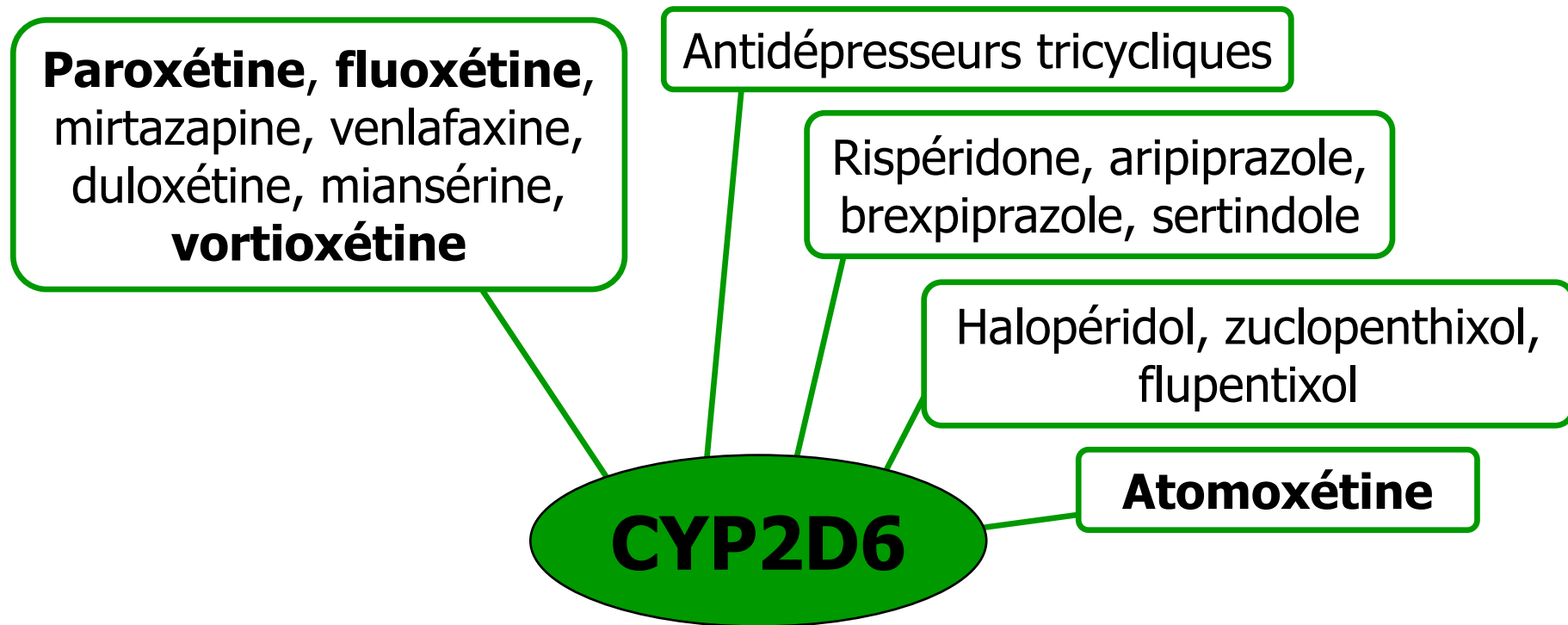
<b>X</b>	Avoid combination	<b>C</b>	Monitor therapy	<b>A</b>	No known interaction
<b>D</b>	Consider therapy modification	<b>B</b>	No action needed	<i>More about Risk Ratings</i> ▼	

# Interactions pharmacocinétiques

# Métabolisme des psychotropes : rôle du CYP450







Polymorphismes génétiques: ~150 allèles  
([www.pharmvar.org](http://www.pharmvar.org)) (SNPs, insertions/deletions, CNV, rearrangements avec pseudogène)

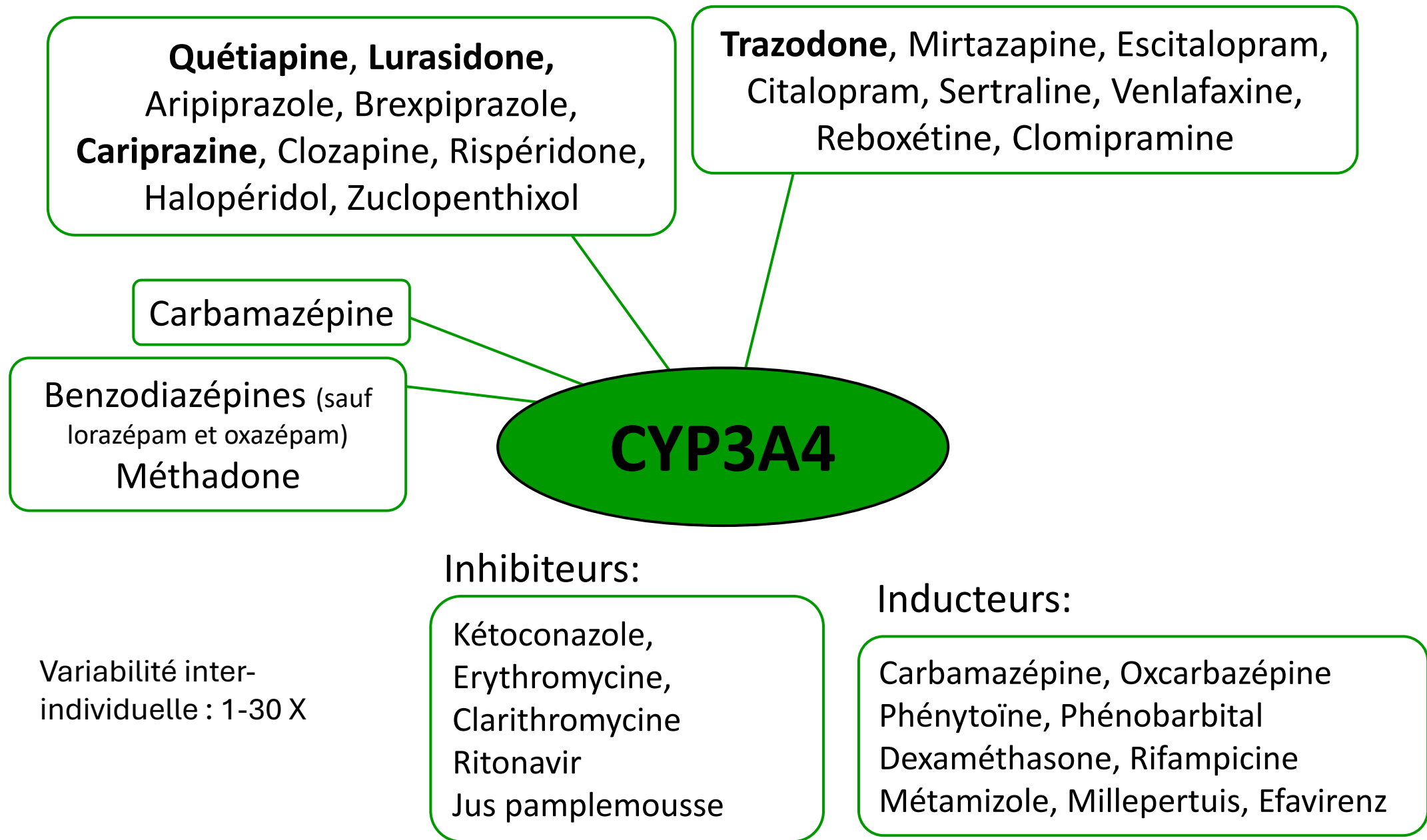
**Métaboliseurs déficients:**  
7% en Europe  
2% en Afrique  
1% en Asie

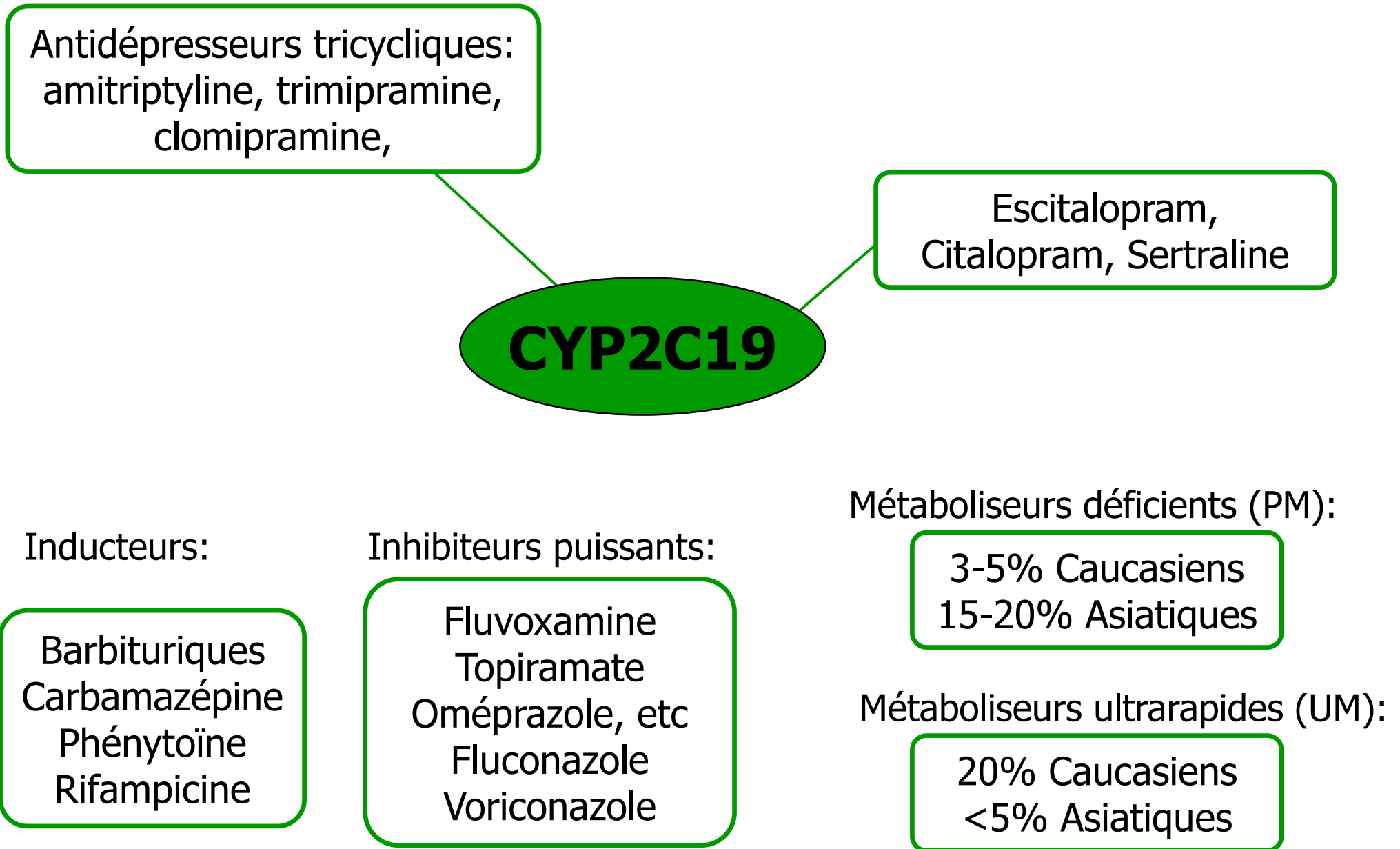
**Métaboliseurs ultrarapides:**  
1-2% en Suède  
7-10% en Espagne  
29% en Ethiopie

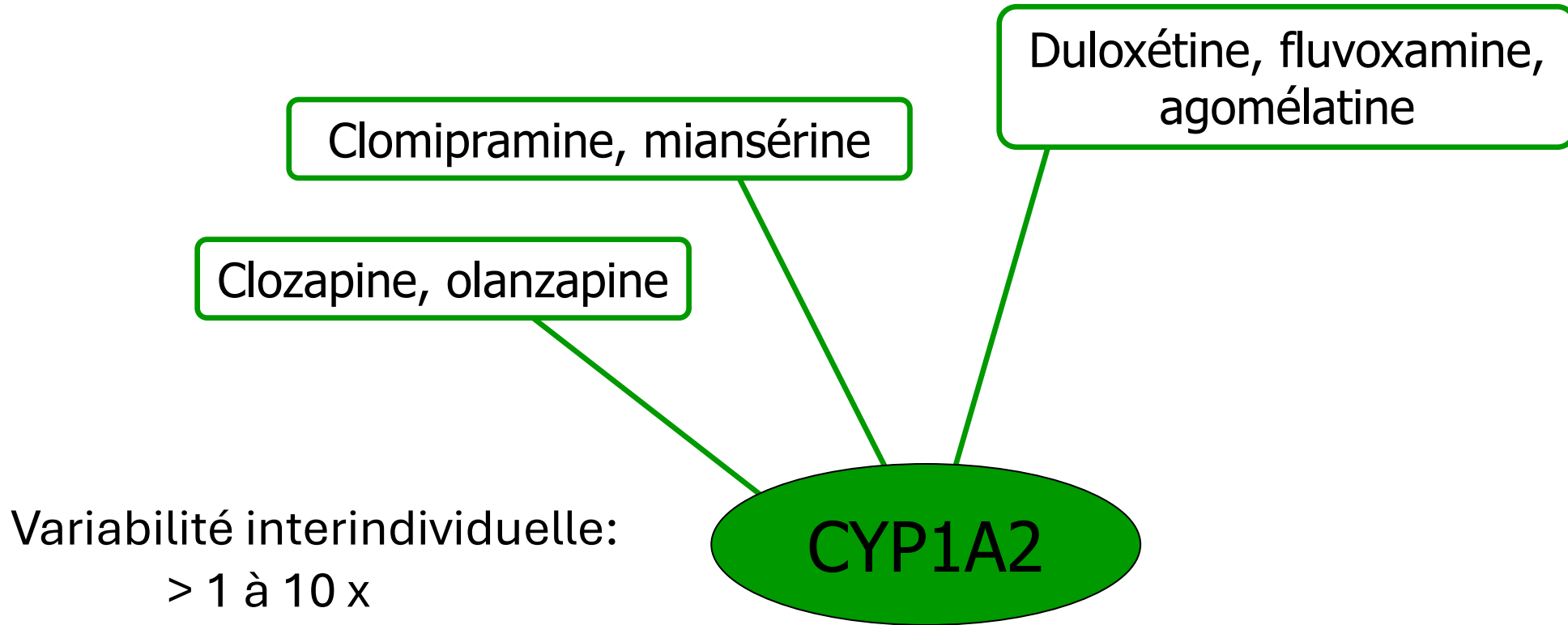
**Pas d'inducteurs**

**Inhibiteurs puissants**

Fluoxétine  
Paroxétine  
Bupropion  
Lévomépromazine  
etc...







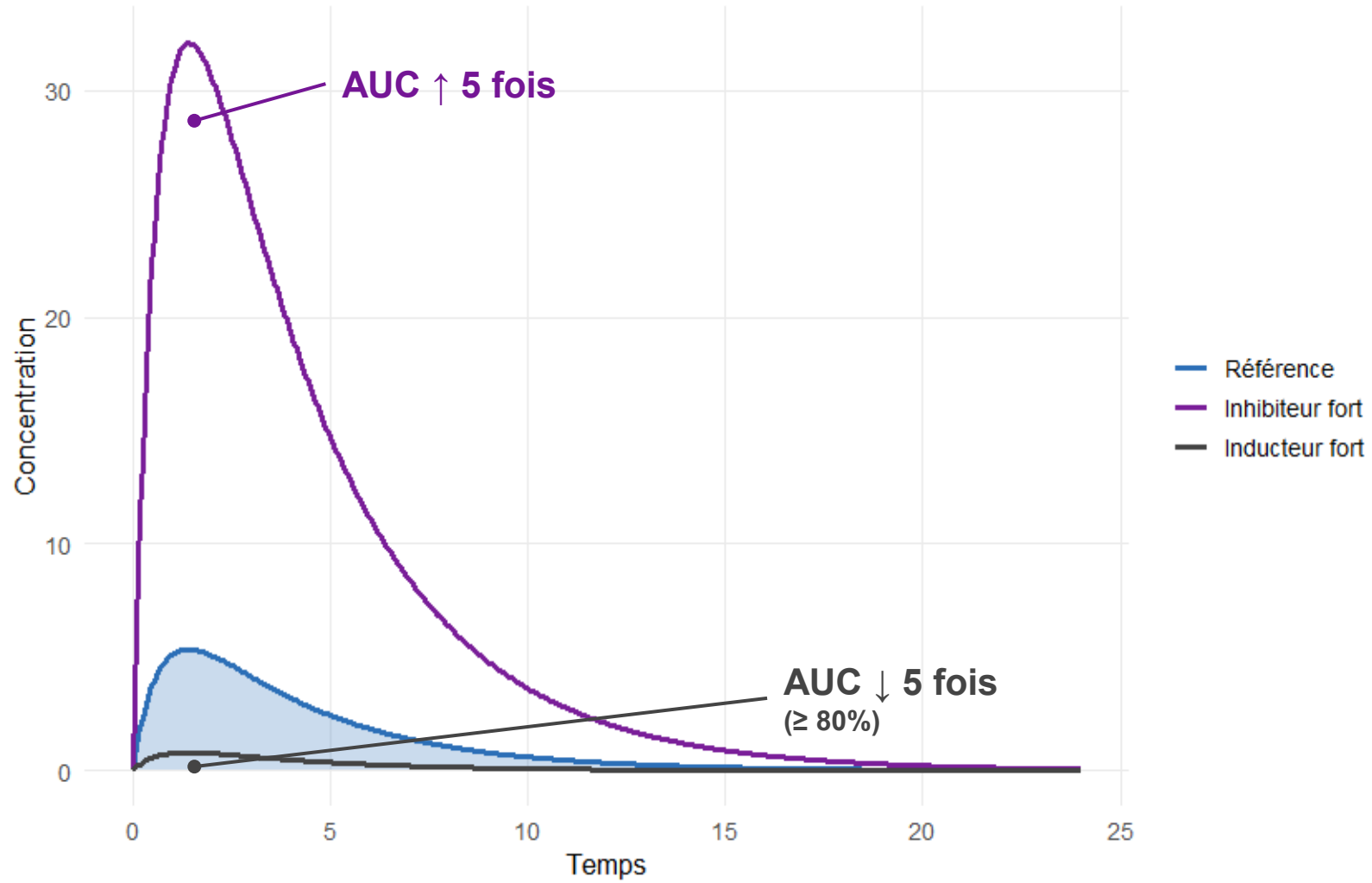
Inhibiteurs:

Fluvoxamine  
Ciprofloxacin  
Norfloxacin

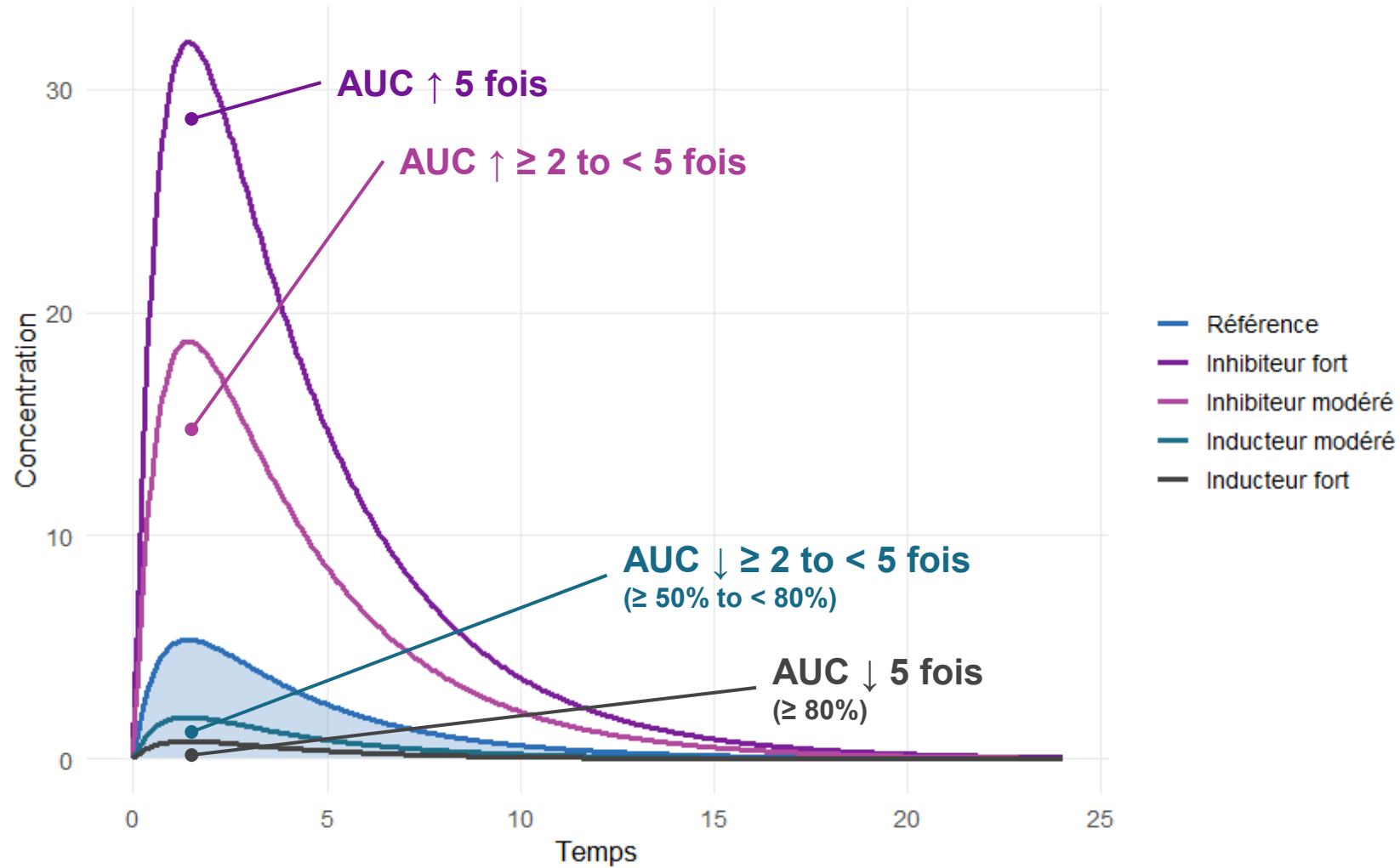
Inducteurs:

Hydrocarbures polycycliques aromatiques  
Oméprazole  
Lansoprazole  
Légumes (Chou, brocoli)

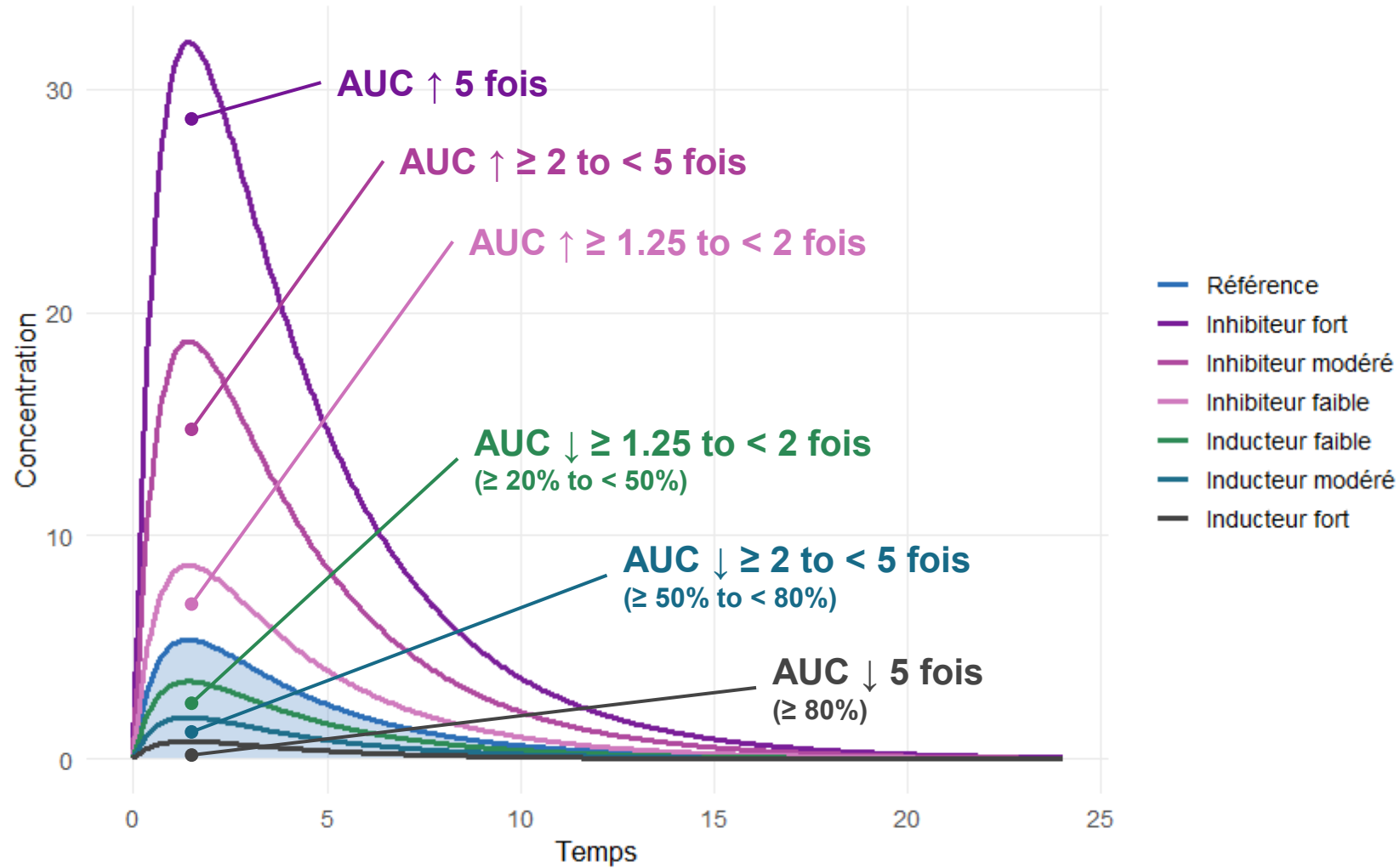
# Définition d'une interaction pharmacocinétique



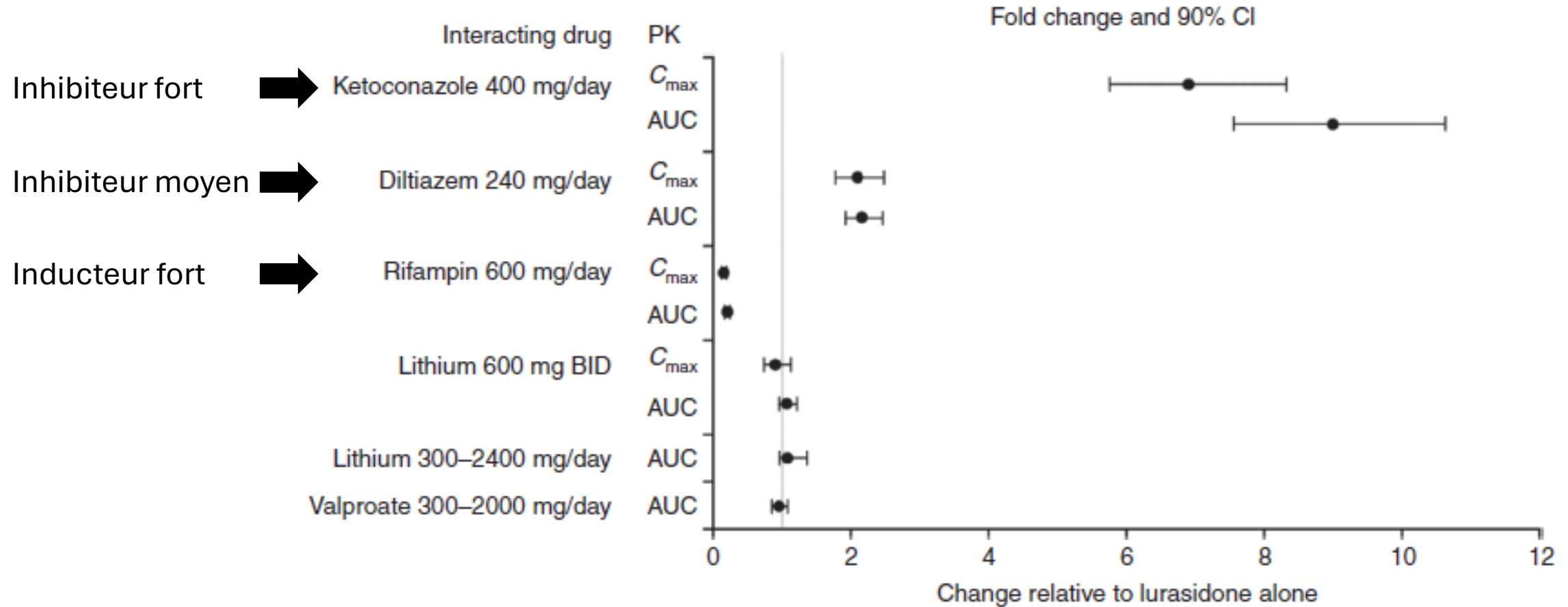
# Définition d'une interaction pharmacocinétique



# Définition d'une interaction pharmacocinétique

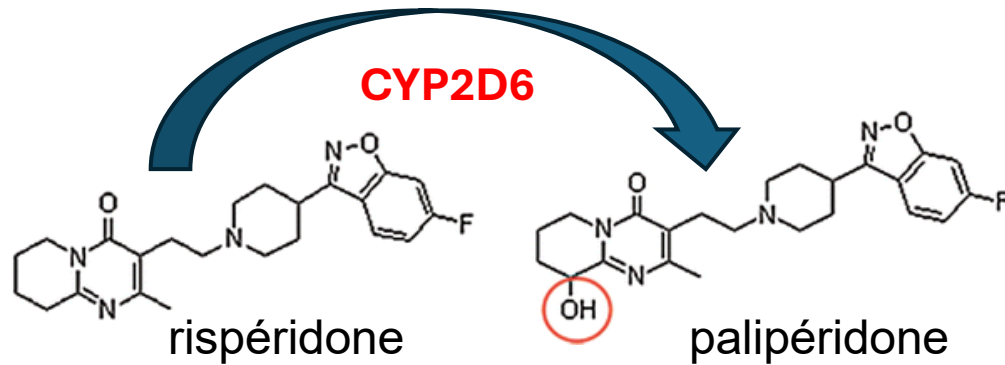


# Interaction évaluée dès le développement : lurasidone et CYP3A





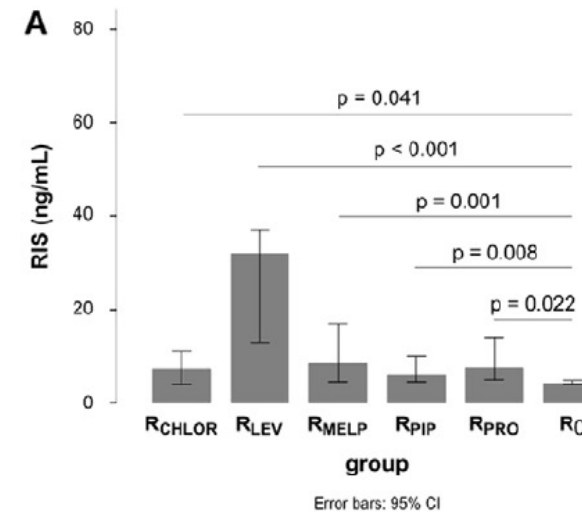
# Anciennes molécules : interactions moins documentées



levomepromazine (methotrimeprazine)

~~CYP2D6~~

Rispéridone avec chlorprothixène (n = 67)  
Rispéridone avec lévomépromazine (n = 32)  
Rispéridone avec melpérone (n = 46)  
Rispéridone avec pipampérone (n = 63)  
Rispéridone avec prothipendyl (n = 24)  
Rispéridone (n = 842) seul



Conséquences cliniques possibles:


↑ effets extrapyramidaux / ↑ prolactinémie / ↑ risque de prolongation du QT

eMediplan Rp  CDS.CE

01.01.0001

Filtre

ON

 Aide

 Imprimer ▼



## Vue d'ensemble

Risperdal cpr pell 4 mg

Rispéridone



Nozinan cpr pell 100 mg

Lévomépromazine



# Réduire le risque d'interaction : exemple du millepertuis

## Letter to the Editor

### Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception

Br J Clin Pharmacol 2003 Jan;55(1):112-3.

Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 819-822  
DOI: 10.1093/ndt/gfg002

#### Brief Report

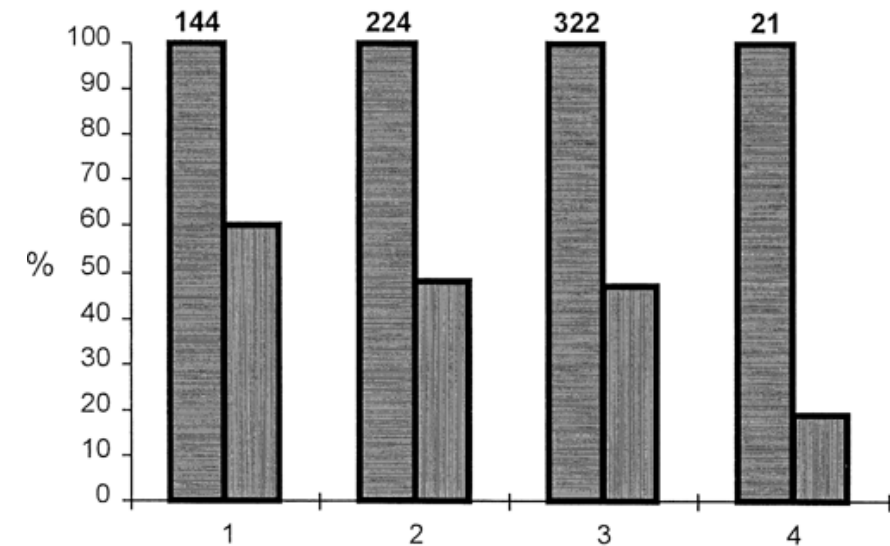
#### Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients

Ingrid Mai, Elke Störmer, Steffen Bauer, Hagen Krüger, Klemens Budde<sup>1</sup> and Ivar Roots

Institute of Clinical Pharmacology and <sup>1</sup>Department of Internal Medicine and Nephrology, University Medical Center Charité, Humboldt University of Berlin, Berlin, Germany

#### Nephrology Dialysis Transplantation

Concentration to dose ratio of **methadone** in 4 patients before and after St-John's wort introduction



**Certaines préparations contiennent moins d'hyperforine (responsable de l'induction):  
Rebalance® et Remotiv® (<0.2% d'hyperforine)**

# Rôle de la génétique et phénoconversion

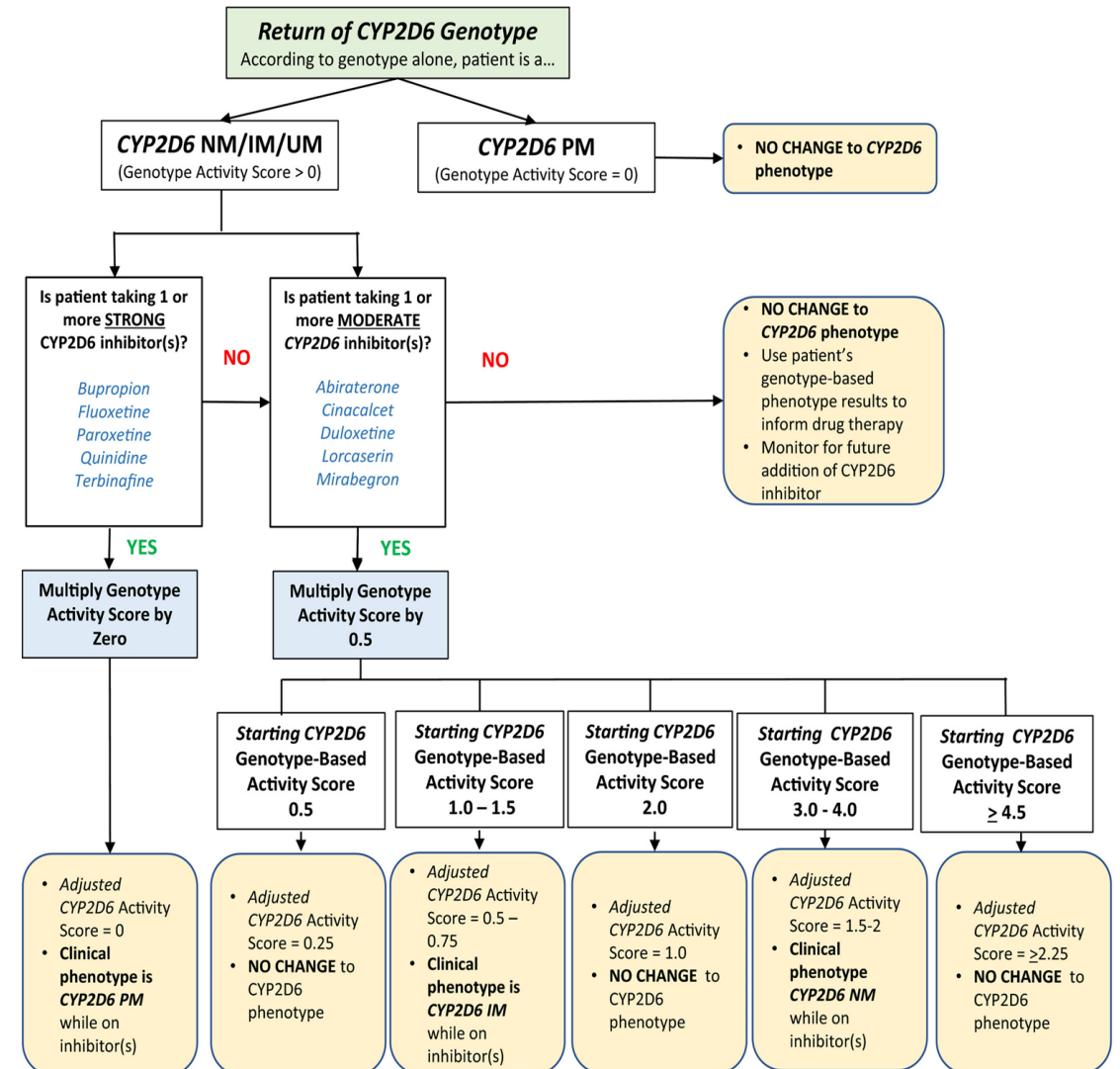


## CYP2D6 Phenoconversion Calculator

### Exemple (cas extrêmes)

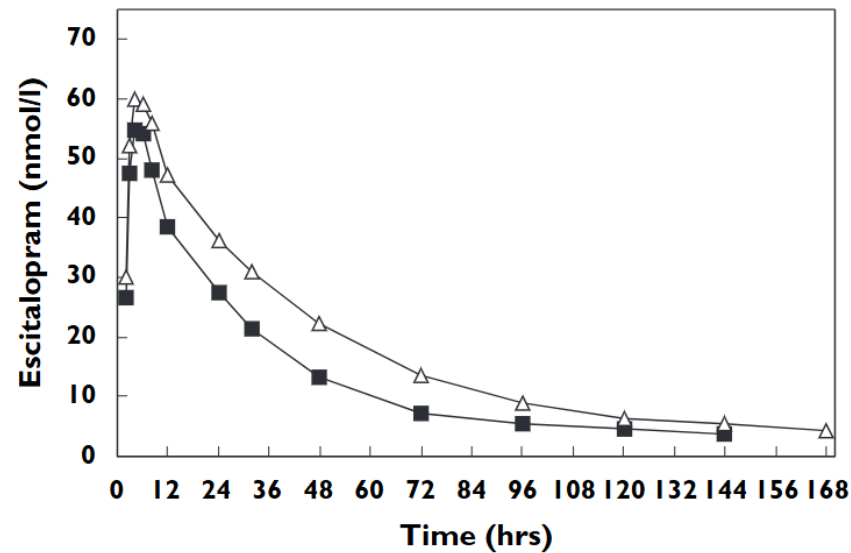
CYP2D6 + paroxétine (inhibiteur fort):

- Patient PM + paroxétine → PM (*inchangé*)
- Patient UM + paroxétine → PM (*phenoconversion : UM → PM*)

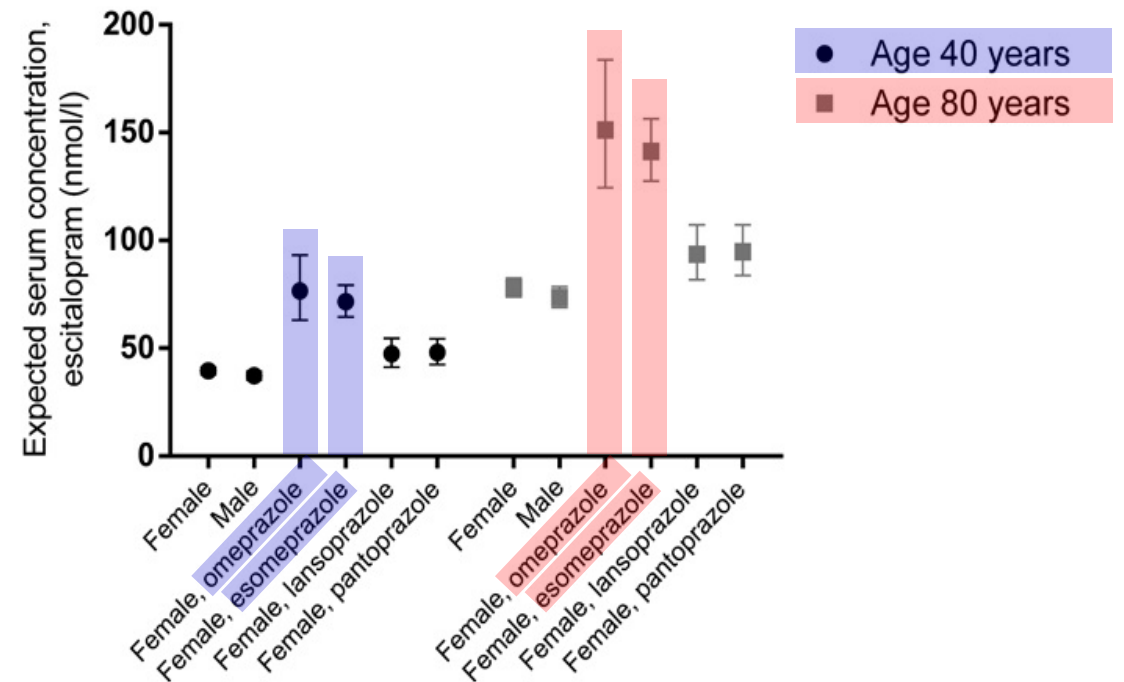


# Escitalopram & IPP : CYP2C19 et âge

Essai randomisé, en double aveugle, croisé (18-45 ans)

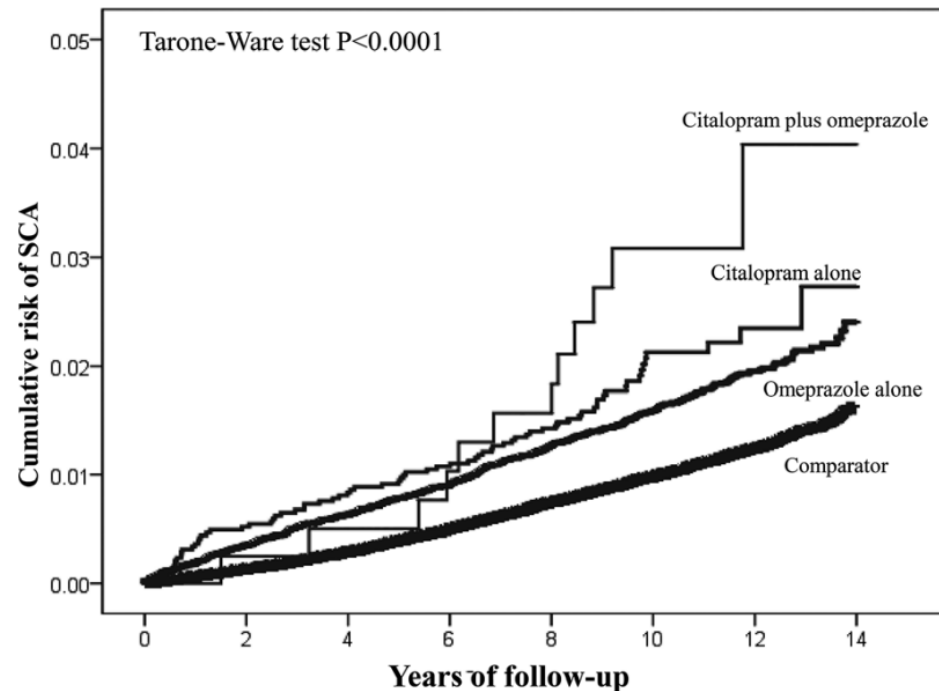


Analyse rétrospective (16-99 ans)



# Conséquence clinique : Risque d'arrêt cardiorespiratoire

Variable	No. of Subjects	No. of Person-Years	No. of SCA Cases	Incidence Rate (per 10 000)	Adjusted HR (95% CI)
The comparison cohort	141 508	1 668 780.12	1776	10.51	Reference
Citalopram alone	3882	37 950.29	74	19.50	1.32 (1.17–1.50)
Omeprazole alone	31 090	319 022.25	520	16.30	1.08 (0.98–1.20)
Citalopram plus Omeprazole	405	4058.83	12	29.57	2.23 (1.79–2.78)



**Co-prescription** : Risque plus que doublé par rapport au groupe de référence.

**Citalopram, pas escitalopram**

**Population asiatique** : PM CYP2C19  
~15% vs ~5% chez caucasiens

**Facteurs de risques** : tabac, alcool, sévérité/indication, co-médications

eMediplan Rp  CDS.CE

01.01.0001

Filtre

ON



Aide



Imprimer

## Vue d'ensemble

Citalopram Sandoz cpr pell 40 mg  
Citalopram



Omeprazol Zentiva caps 20 mg  
Oméprazole



### 1 Result

View interaction detail by clicking on link(s) below.

D

[Omeprazole](#)  
[Citalopram](#)

## Situation clinique



- M. D., 38 ans, suivi pour une schizophrénie résistante
- Traité par clozapine 500 mg/j depuis plusieurs années avec une bonne réponse clinique et bonne tolérance
- Vient acheter des patchs + gommes nicotiques car il veut arrêter de fumer et une boîte de paracétamol pour des symptômes grippaux
- Que faites vous ?



## Situation clinique (éléments de réponses)

### **Souhait d'arrêt du tabac:**

- Arrêt du tabac → diminution de l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques → arrêt de l'induction enzymatique du CYP1A2 → ralentissement du métabolisme de la clozapine → augmentation des concentrations plasmatiques en l'absence d'adaptation posologique.

### **Symptômes grippaux = état inflammatoire aigu:**

- Un état inflammatoire aigu (p. ex. CRP > 25–50 mg/L) diminue l'expression du CYP1A2 → augmentation des concentrations de clozapine, pouvant se manifester par une sédation excessive (confondue avec l'état grippal?) → une adaptation de dose peut être nécessaire.

### **Symptômes grippaux = signe d'agranulocytose:**

- Adresser le patient pour une formule sanguine complète. Arrêt du traitement uniquement si leucocytes totaux < 3 G/L et neutrophiles < 1,5 G/L.

# Facteurs environnementaux et cliniques : quel impact ?

## **Métabolisme : CYP1A2 (principal)**

- Variabilité CYP1A2 élevée

## **Facteurs ↑ clozapine :**

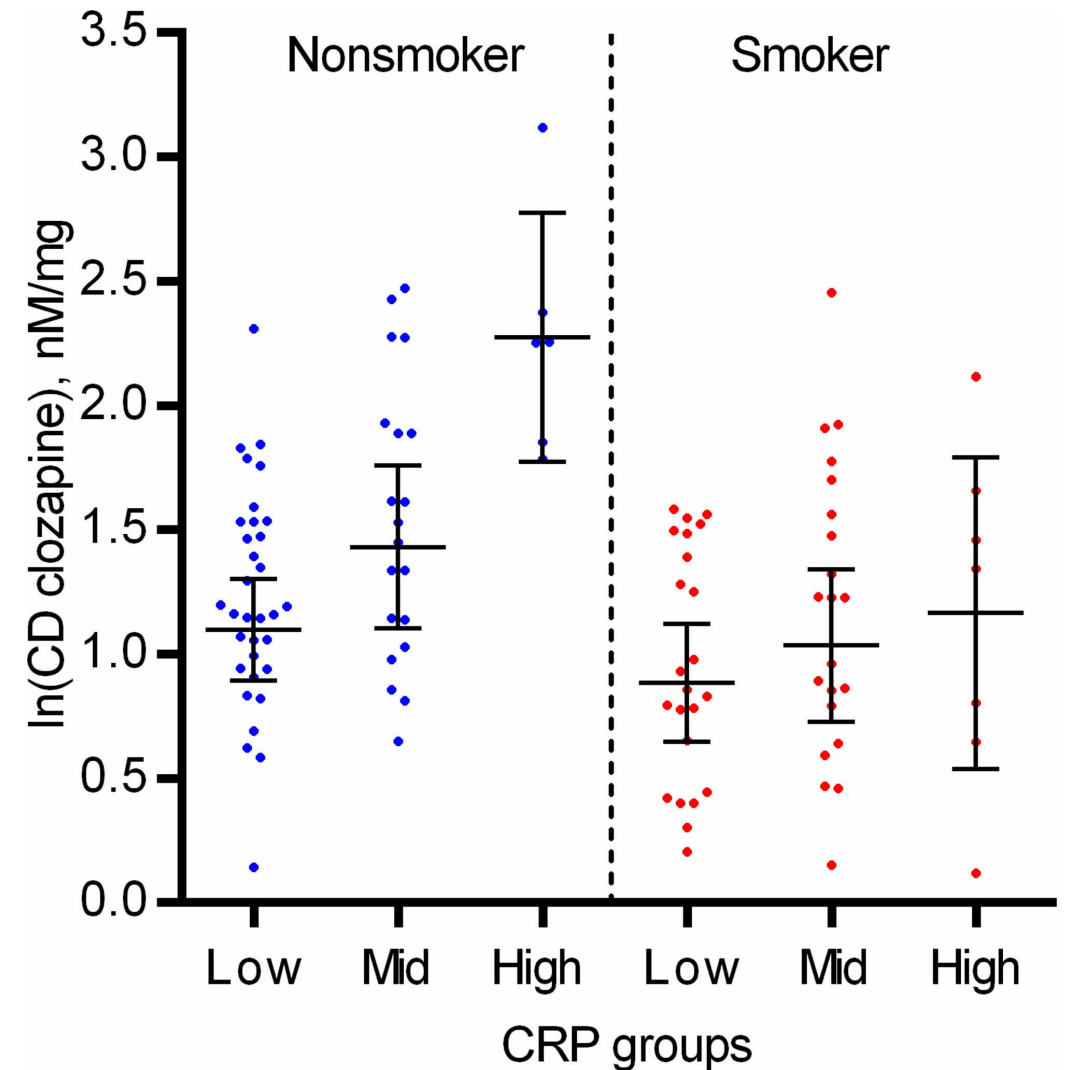
- Inhibiteurs (*fluvoxamine*, *ciprofloxacin*), inflammation aiguë, génétique

## **Facteurs ↓ clozapine :**

- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (tabagisme)

## **Marge thérapeutique étroite :**

- 300–600 ng/mL (> 900 ng/mL abaissement du seuil épileptogène)



## En résumé / messages clés

- Variation d'exposition : modifications de l'AUC,  $\frac{1}{2}$  vie, T<sub>min</sub> .....
- Données issues d'études PK dédiées, mais populations sélectionnées
- Forte variabilité interindividuelle
- Cinétique différente :
  - inhibition rapide (souvent immédiate)
  - induction lente (jours–semaines)
- Lien “↑ concentrations → impact clinique” difficile à établir
- Pas forcément une contre indication
  - Adaptation de la posologie, TDM etc...

# Au-delà de la pharmacocinétique : interactions pharmacodynamiques

# Interactions pharmacodynamiques

**Inhibition de l'agrégation  
plaquettaire**

**Effets  
sérotoninergiques**

**Effets  
antidopaminergiques**

**Prolongation de  
l'intervalle QT**

**Effets  
anticholinergiques**

## **Conséquence d'une interaction pharmacocinétique**

- ex. ↑ concentrations → prolongation du QT, syndrome sérotoninergique

## **Peut survenir indépendamment de la pharmacocinétique**

- ex. inhibition de l'agrégation plaquettaire, effet anticholinergiques

# Toxicité sérotoninergique : signes cliniques

Serotonin toxicity (↑ CNS 5HT*)	CNS excitation	Mental state	Autonomic excitation	Typical Cause	Diagnostic criteria
Severe (10 - 100 x)	Rigidity, Respiratory Failure	Coma Confusion	Severe Hyperthermia	MAOI & SSRI Combination	All 3 criteria usually adequate for diagnosis however Hunter criteria does not contain rigidity.
Moderate (5 - 10 x)	Opsiclonus, Sustained Clonus, Myoclonus, Tremor	Agitation	Mydriasis, Flushing, Diaphoresis, Low fever (<38.5)	SSRI overdose	Hunter criteria have good sensitivity to identify this group
Mild (3-5 x)	Inducible Clonus, Hyper-reflexia	Anxiety	Hypertension, Tachycardia	Ecstasy use	Hunter criteria have good sensitivity to identify this group
Side effects (<3 x)	Brisk reflexes	Insomnia	Nausea, Diarrhoea	SSRI in therapeutic use	Not clinically severe, probably should not be called 'toxicity'. Hunter criteria not validated in this group

## Critères de Hunter

Dans le cadre d'une prise  
médicamenteuse pouvant influencer la  
concentration en sérotonine

Au moins 1 des critères suivants requis  
pour le diagnostic

- **Clonies spontanées**
- **Clonies inductibles +  
agitation ou diaphorèse**
- **Clonies oculaires +  
agitation ou diaphorèse**
- **Tremor + hyperréflexie**
- **Hypertonie + température  
>38°C + clonies oculaires ou  
inductibles**

# Syndrome sérotoninergique : combinaisons à risque

**L-tryptophane**  
**IMAO irréversible : tranylcypromine**  
**IMAO réversibles : moclobémide, linézolide, bleu de méthylène....**  
**Millepertuis ?**

**Amphetamines**  
**Cocaine**

**ISRS / IRSN**  
**Millepertuis ?**  
**Clomipramine, imipramine**

Serotonergic effect	Increased pre-synaptic serotonin sources		Amplifies serotonergic effects		Serotonin agonist	Increased serotonin receptor sensitivity
Drug-drug interaction	(A) Increased production	(B) Inhibition of serotonin metabolism	(C) Increased release of stored serotonin	(D) Decreased reuptake	E.g., LSD, buspirone, triptans	E.g., Lithium
(A) Increased production	Minimal/no risk	Increased risk of ST	Possible ST interaction use with caution	Possible ST interaction use with caution	Minimal/no risk	Minimal/no risk
(B) Inhibition of serotonin metabolism		Increased risk of ST	Extreme risk Contraindicated	Extreme risk Contraindicated	Possible interaction but ST unlikely	Possible interaction but ST unlikely
(C) Increased release of stored serotonin			Increased risk of ST	Increased risk of ST	Possible interaction but ST unlikely	Possible interaction but ST unlikely
(D) Decreased reuptake				Increased risk of ST	Possible interaction but ST unlikely	Possible interaction but ST unlikely
Serotonin agonist					Minimal/no risk	Minimal/no risk
Increased serotonin receptor sensitivity						Minimal/no risk
Low-risk opioids: morphine, codeine, buprenorphine, oxycodone, hydromorphone, oxycodone	Minimal/no risk	Possible rare interaction	Minimal/no risk	Minimal/no risk	Minimal/no risk	Minimal/no risk
Medium-risk opioids: fentanyl, tapentadol, methadone	Minimal/no risk	Increased risk of ST	Possible rare interaction	Possible rare interaction	Minimal/no risk	Minimal/no risk
High-risk opioids: tramadol, pethidine, dextromethorphan	Possible rare interaction	Contraindicated	Increased risk of ST	Increased risk of ST	Minimal/no risk	Minimal/no risk
HT3 receptor antagonists: ondansetron	Minimal/no risk	Minimal/no risk	Minimal/no risk	Minimal/no risk	Minimal/no risk	Minimal/no risk
Antipsychotics	Possible interaction but ST unlikely	Possible interaction but ST unlikely	Possible interaction but ST unlikely	Possible interaction but ST unlikely	Minimal/no risk	Minimal no risk



# Association ISRS et MPH : premier cas publié

Psychiatry and Clinical Neurosciences 2008; 62: 246

doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01767.x

Journal of Neurochemistry  
Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia  
© 1997 International Society for Neurochemistry

## Letter to the Editor

## Serotonin syndrome induced by augmentation of SSRI with methylphenidate

AUGMENTATION OF SELECTIVE serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) therapy with methylphenidate is one form of next-step treatment for patients with refractory major depression, especially in elderly patients.<sup>1</sup> We present what we believe to be the first reported case of serotonin syndrome induced by augmentation of SSRI with methylphenidate.

A 62-year-old woman was admitted to National Defense Medical College Hospital because of a severe major depressive episode. She had no prior history of neurologic disorders. Blood biochemical studies including thyroid function tests were normal.

tachycardia, diarrhea, and hypertension. We therefore believe that the present patient's episode satisfied criteria for serotonin syndrome. Sixty percent of patients with serotonin syndrome have a rapid onset, within 24 h after initial medication use or a change in dose.<sup>2</sup> In 10% of patients, however, the syndrome appears more than 2 days later, as in the present case.<sup>3</sup> Serotonin syndrome can be induced by serotonin agonists, which enhance serotonergic activity in the brain, and also by psychostimulants such as methylphenidate.<sup>2</sup> Methylphenidate, which has strong serotonin-releasing activity,<sup>4</sup> would be expected to promote development of serotonin syndrome, but to our knowledge such an occurrence has not been reported. Even though the methylphenidate dose was minimal in the present case, the synergic effect of sertraline and methylphenidate probably induced serotonin syndrome. Thus, the augmentation of SSRI therapy with methylphenidate requires consideration of possible development of serotonin syndrome.

## Effects of Methylphenidate on Extracellular Dopamine, Serotonin, and Norepinephrine: Comparison with Amphetamine

Ronald Kuczenski and David S. Segal

Department of Psychiatry, School of Medicine, University of California—San Diego, La Jolla, California, U.S.A.

**Abstract:** Methylphenidate promotes a dose-dependent behavioral profile that is very comparable to that of amphetamine. Amphetamine increases extracellular norepi-

a dose-dependent manner. However, the quantitative features of the drug-induced behavioral profile and the regional extracellular DA response can be dissociated

amine. However, in contrast to amphetamine, methylphenidate had no effect on extracellular serotonin. These results do not support the hypothesis that a stimulant-induced increase in serotonin is necessary for the appearance of stereotyped behaviors. **Key Words:**

duced changes in dopamine and its metabolites were consistent with changes induced by other uptake blockers, and the magnitude of the dopamine response for a behaviorally comparable dose was considerably less than that with amphetamine. Likewise, the dose-dependent increase in norepinephrine in response to methylphenidate was also significantly less than that with amphetamine. However, in contrast to amphetamine, methylphenidate had no effect on extracellular serotonin. These results do not support the hypothesis that a stimulant-induced increase in serotonin is necessary for the appearance of stereotyped behaviors. **Key Words:** methylphenidate—amphetamine—microdialysis—dopamine—serotonin—norepinephrine—caudate putamen—hippocampus. *J. Neurochem.* **68**, 2032–2037 (1997).

response, and AMPH-like stimulants have been shown to increase extracellular norepinephrine (NE) and serotonin (5-HT) (Kuczenski and Segal, 1989, 1992a; Parsons and Justice, 1993; Florin et al., 1994; Kuczenski et al., 1995).

Methylphenidate (MPH), which binds to the DA transporter and inhibits DA uptake with a potency similar to that of COC (Ferris et al., 1972; Schweni et al., 1985; Wall et al., 1995; Gatley et al., 1996), promotes a dose-dependent behavioral profile that is very comparable to that of AMPH (Browne and Segal, 1977). Consistent with its actions as a DA-uptake blocker and like the other AMPH-like stimulants, MP has been shown to increase extracellular DA in the CP when administered systemically (Hurd and Ungerstedt, 1989; Butcher et al., 1991; Woods and Meyer, 1991). MP has also been

## Critères de Hunter : non remplis

Clonus (spontané / inductible / oculaire) : non rapporté

Tremblement : non rapporté

Hyperréflexie : oui

Hypertonie / rigidité : oui

Température > 38 °C : non (37,4 °C)



eMediplan Rp **CDS.CE**

01.01.0001

Aide

Imprimer

Filtre ON



Escitalopram Sandoz cpr pell 20 mg  
Escitalopram

Escitalopram Sandoz...

Méthylphénidate San...



Méthylphénidate Sandoz cpr ret 54 mg

Effet : Risque accru de syndrome sérotoninergique  
Conseils : Non recommandé ou adaptation nécessaire  
Mécanisme : Addition des effets sérotoninergiques (probable)



Méthylphénidate Sandoz cpr ret 54 mg  
Méthylphénidate chlorhydrate



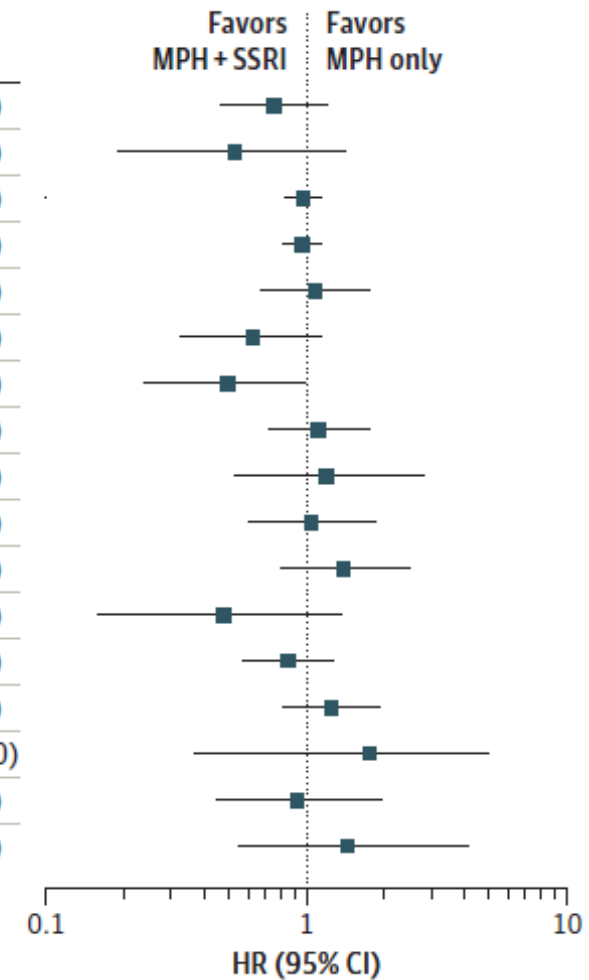
Escitalopram Sandoz cpr pell 20 mg

Effet : Risque accru de syndrome sérotoninergique  
Conseils : Non recommandé ou adaptation nécessaire  
Mécanisme : Addition des effets sérotoninergiques (probable)



# Association ISRS–MPH vs MPH et tolérance

Outcome	No. of events (N = 5181)		HR (95% CI)
	MPH + SSRI	MPH-only	
ADHD hospitalization	34/5181	35/5181	0.75 (0.47-1.21)
Mania	7/5181	10/5181	0.53 (0.19-1.40)
Anxiety disorder	351/5181	275/5181	0.97 (0.83-1.13)
Sleep disorder	350/5181	268/5181	0.96 (0.82-1.13)
Tic disorder	41/5181	29/5181	1.08 (0.67-1.75)
Tremor	20/5181	22/5181	0.62 (0.33-1.14)
Headache	14/5181	19/5181	0.50 (0.24-0.99)
Seizure	50/5181	33/5181	1.11 (0.72-1.75)
Dizziness	16/5181	9/5181	1.19 (0.53-2.84)
Arrhythmia	31/5181	21/5181	1.04 (0.60-1.85)
Hypertension	36/5181	19/5181	1.38 (0.80-2.47)
Abdominal pain	6/5181	9/5181	0.48 (0.16-1.35)
Constipation	48/5181	47/5181	0.85 (0.57-1.27)
Nausea vomiting	55/5181	37/5181	1.24 (0.82-1.90)
Anemia	5/5181	2/5181	1.75 (0.37-12.30)
Hyperlipidemia	18/5181	13/5181	0.92 (0.45-1.93)
Traumatic injury	12/5181	6/5181	1.44 (0.55-4.16)



# Triptans + ISRS/IRSN : quel risque sérotoninergique ?

## Alerte FDA en 2006

- Signal initial limité : 26 cas
- Validation diagnostique faible (Sternbach 10, Hunter 0)

Headache  
© 2010 American Headache Society

ISSN 0017-8748  
doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01691.x  
Published by Wiley Periodicals, Inc.

## AHS Position Paper

### The FDA Alert on Serotonin Syndrome With Use of Triptans Combined With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors or Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors: American Headache Society Position Paper

Randolph W. Evans, MD; Stewart J. Tepper, MD; Robert E. Shapiro, MD, PhD;  
Christina Sun-Edelstein, MD; Gretchen E. Tietjen, MD

**Recommendations.**—With only Class IV evidence available in the literature and available through the FDA registration of adverse events, inadequate data are available to determine the risk of serotonin syndrome with the addition of a triptan to SSRIs/SNRIs or with triptan monotherapy. The currently available evidence does not support limiting the use of triptans with SSRIs or SNRIs, or the use of triptan monotherapy, due to concerns for serotonin syndrome (Level U). However, given the seriousness of serotonin syndrome, caution is certainly warranted and clinicians should be vigilant to serotonin toxicity symptoms and signs to insure prompt treatment. Health care providers should report potential cases to MedWatch and consider submitting them for publication.

JAMA Neurology | Original Investigation

### Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome

Yulia Orlova, MD, PhD; Paul Rizzoli, MD; Elizabeth Loder, MD, MPH

Year	No. of Patients Receiving a Triptan Prescription <sup>b</sup>	No. (%) Exposed to Coprescription [95% CI]	No. of Definite Cases/Total No. of Cases <sup>b</sup>
2001	1444	717 (49.6) [47.1-52.2]	0/0
2002	2347	503 (21.4) [19.8-23.1]	0/0
2003	2827	647 (22.9) [21.3-24.4]	0/0
2004	3615	889 (24.6) [23.2-26.0]	0/0
2005	4767	1230 (25.8) [24.6-27.1]	0/0
2006 (FDA advisory)	6941	1827 (26.3) [25.3-27.4]	0/0
2007	8284	2163 (26.1) [25.2-27.1]	0/0
2008	9132	2244 (24.6) [23.7-25.5]	0/1
2009	9737	2326 (23.9) [23.1-24.7]	0/0
2010	10 288	2433 (23.6) [22.8-24.5]	0/1
2011	11 566	2729 (23.6) [22.8-24.4]	0/2
2012	14 397	3665 (25.5) [24.8-26.2]	1/1
2013	16 833	4645 (27.6) [26.9-28.3]	1/1
2014	17 353	4910 (28.3) [27.6-28.9]	0/1
Total	119 531	30 928 (25.9) [25.6-26.1]	2/7

0,6 cas / 10 000 personnes-années

eMediplan Rp **CDS.CE**

01.01.0001

Aide

Imprimer ▾

Filtre ☒ ON

Sumatriptan Sandoz cpr 50 mg  
Sumatriptan

Sumatriptan Sandoz ...

Méthyphénidate San...



Méthyphénidate Sandoz cpr ret 54 mg

Effet : Risque accru de syndrome sérotoninergique  
Conseils : Non recommandé ou adaptation nécessaire  
Mécanisme : Addition des effets sérotoninergiques (probable)



Méthyphénidate Sandoz cpr ret 54 mg  
Méthyphénidate chlorhydrate

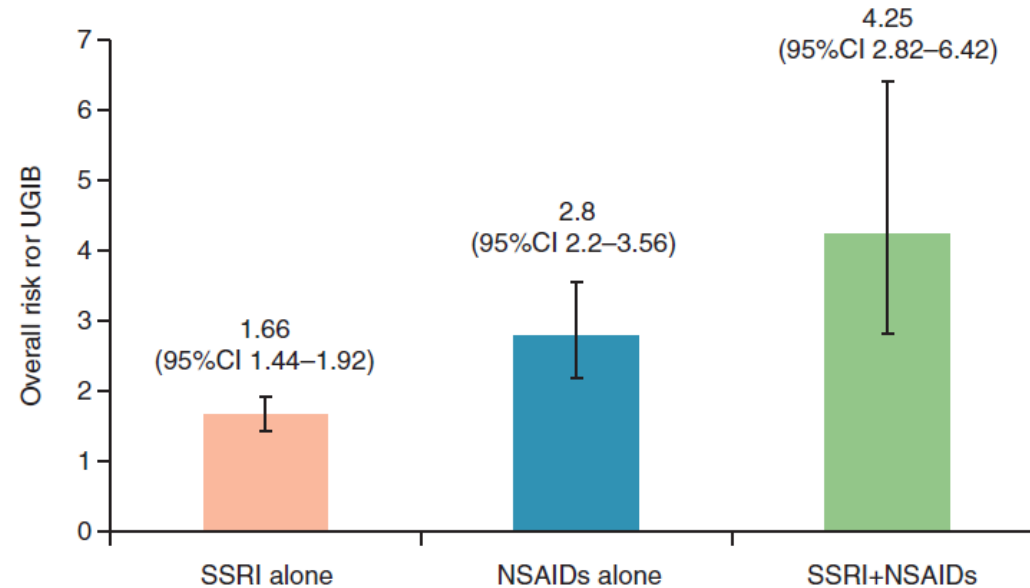
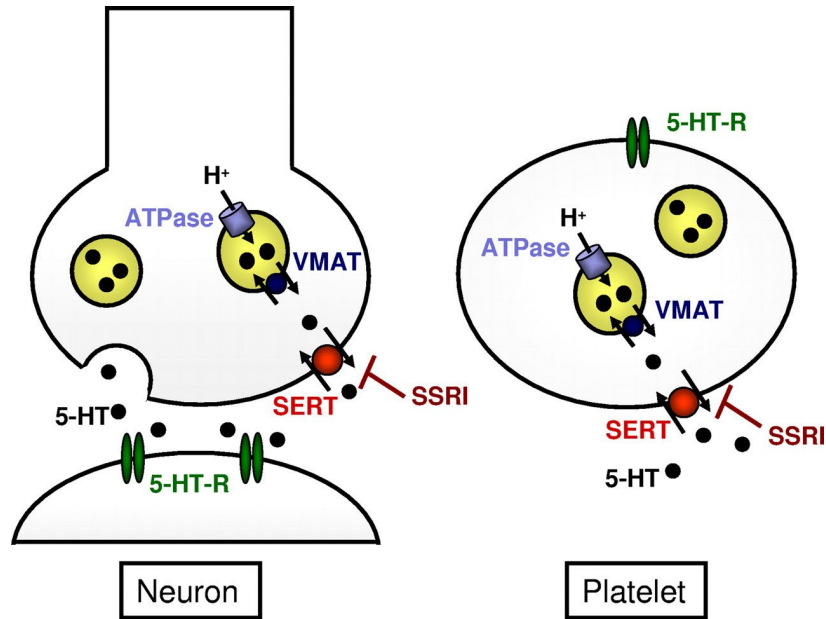


Sumatriptan Sandoz cpr 50 mg

Effet : Risque accru de syndrome sérotoninergique  
Conseils : Non recommandé ou adaptation nécessaire  
Mécanisme : Addition des effets sérotoninergiques (probable)



# Effet antiagrégant des ISRS/IRSN : interactions avec les AINS



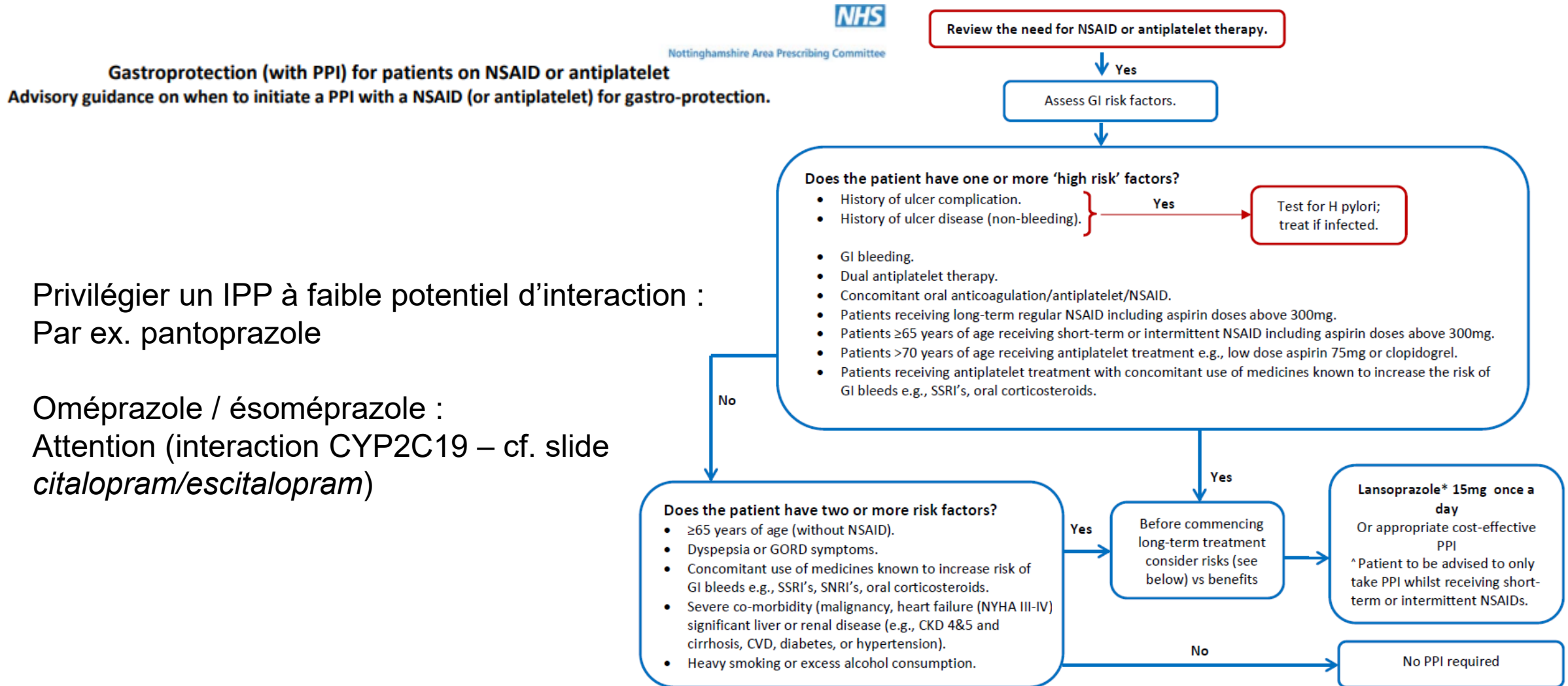
Alternative : paracétamol (si approprié) → CAVE métamizole (Novalgine) car inducteur enzymatique

Si AINS nécessaire : durée la plus courte possible

Information au patient (signes d'alerte hémorragique)

- Méléna (selles noires), hématémèse, douleur épigastrique
- Ecchymoses inhabituelles, gingivorragies / épistaxis plus fréquentes
- Fatigue, pâleur, dyspnée → possible anémie

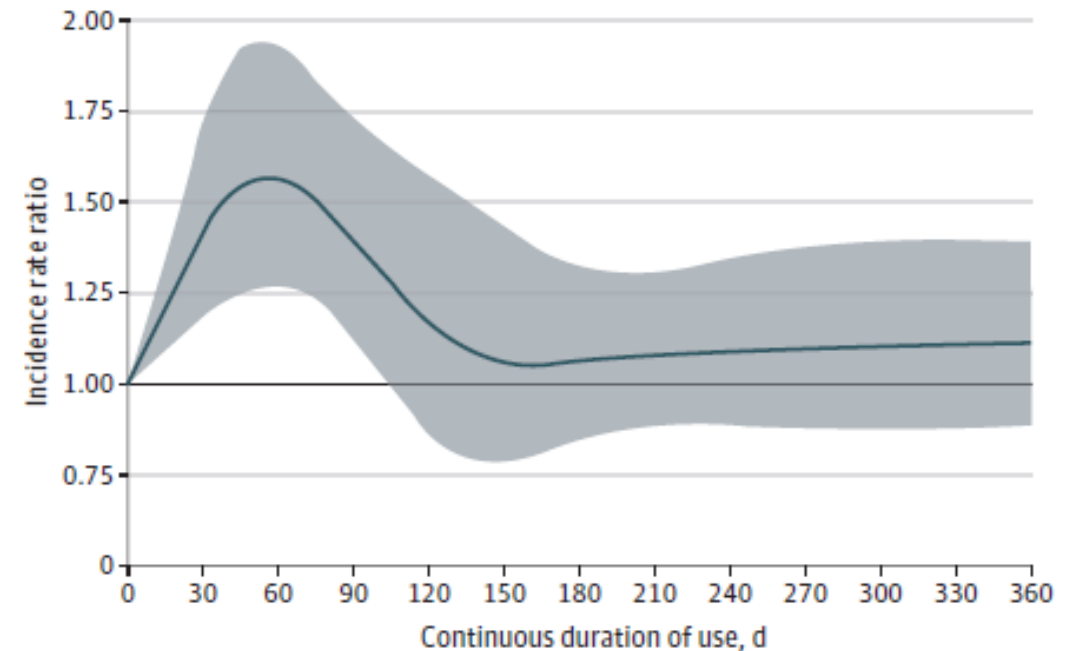
# IPP en prévention : oui/non ?



<https://www.nottsapc.nhs.uk/media/dwul1re0/gastroprotection-with-ppi-for-patients-on-nsaid-or-antiplatelet.pdf>

# ISRS/IRSN : effet antiagrégant & anticoagulants

Type of bleeding	No. (%) of participants		Crude IRR <sup>c</sup>	Adjusted IRR (95% CI) <sup>d</sup>
	Cases	Controls <sup>b</sup>		
Major bleeding	42 190	1 156 641		
OACs alone	31 417 (74.4)	881 988 (76.3)	1 [Reference]	1 [Reference]
SSRIs plus OACs	1127 (2.7)	21 708 (1.9)	1.43	1.33 (1.24-1.42)
Gastrointestinal bleeding	14 792	405 124		
OACs alone	10 690 (72.3)	310 256 (76.6)	1 [Reference]	1 [Reference]
SSRIs plus OACs	438 (3.0)	7768 (1.9)	1.60	1.38 (1.24-1.53)
Intracranial hemorrhage	5518	150 963		
OACs alone	3980 (72.1)	114 323 (75.7)	1 [Reference]	1 [Reference]
SSRIs plus OACs	170 (3.1)	3036 (2.0)	1.58	1.56 (1.32-1.85)
Other major bleeding	21 880	600 554		
OACs alone	16 747 (76.5)	457 409 (76.2)	1 [Reference]	1 [Reference]
SSRIs plus OACs	519 (2.4)	10 904 (1.8)	1.28	1.23 (1.12-1.36)



Anticoagulation difficile à modifier (valable pour un traitement antiagrégant)

Discussion avec le psychiatre : envisager un antidépresseur non ISRS/IRSN selon le profil patient

- Agomélatine, mirtazapine, bupropion, (moclobémide)

## Situation clinique



- M B., 38 ans. Il revient d'hospitalisation suite à un épisode maniaque
- À la sortie, de l'halopéridol per os 10 mg/j a été ajouté à son traitement de fond (lithium, 24 mmol/j)
- Il se présente à l'officine pour acheter une boîte d'ibuprofène (fièvre depuis la veille, courbatures)
- Quelle conduite adoptez-vous à l'officine? Quelle complication clinique devez-vous craindre ?



## Situation clinique (éléments de réponses)

Ibuprofène et lithium :

- L'ibuprofène peut diminuer la clairance rénale du lithium (↓ filtration glomérulaire) → augmentation de la lithémie et risque d'intoxication.
- Préférer une alternative telle que le paracétamol et, si l'association est incontournable, surveiller la lithémie et la fonction rénale.

Accumulation de lithium et halopéridol :

- Association lithium + halopéridol : situation à risque de prolongation du QT (effet additif) et de toxicité liée au lithium (effets concentration-dépendants).
- Une surveillance clinique et des paramètres (ECG et lithémie) peut être nécessaire.

# Prolongation intervalle QT : gestion et facteurs de risques

## **Pharmacologie:**

Éviter les associations de molécules à risque

Interactions pharmacocinétiques

CAVE surdosage, admin IV (haldol)

## **Vérifier l'absence de:**

Malaise, palpitations, douleur thoracique, dyspnée, vertiges...

## **Surveiller les situations à risque de déséquilibre électrolytique:**

Diarrhées, vomissements, prise de laxatifs ...

## **Quelques facteurs de risque individuels:**

QT long congénital

Âge

Sexe féminin

Hypertrophie ventriculaire gauche

Insuffisance cardiaque

Ischémie myocardique

Hypertension

Insuffisance hépatique/rénale

Diabète

BMI élevé

## En résumé / messages clés

- Peu spécifiques : chute, confusion, agitation, etc.
- Importance des comorbidités
  - QT basal, seuil convulsif, polymédication etc...
- Documentation hétérogène
  - Echelles rarement utilisées; codage des EI incomplet
- Pharmacovigilance & cas publiés
  - Utile pour détecter des signaux (parfois invisibles en essais), mais biais élevé (déclaration, sélection, causalité)
- Confusion entre symptômes psychiatriques et toxicité liée à une interaction

# En conclusion

# Évaluation globale du risque d'interactions médicamenteuses

## **Gravité**

- Somnolence légère
- Torsade de pointes

## **Probabilité**

- Faible dose chez un jeune sans comorbidités
- Faible dose chez un patient gériatrique avec comorbidités cardiaques

## **DéTECTABILITÉ**

- Symptômes clinique «visible» (p. ex. symptômes extrapyramidaux)
- Crise d'épilepsie (asymptomatique jusqu'à l'événement)

## Situation clinique



- Mme L., 45 ans, BEG
- Traitement habituel: escitalopram 20 mg/j pour un trouble anxieux
- Nouvelle ordonnance : ajout de trazodone 50 mg le soir pour des insomnies
- Logiciel d'interaction conseille un suivi car présence d'un risque sérotoninergique et prolongation QT
- Comment gérez vous cette situation ?

## En résumé / messages clés

La trazodone à faible dose ( $\approx 25$  à  $100$  mg) :

- Antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> et  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrénergiques.
- Le blocage des récepteurs  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrénergiques est principalement responsable de l'effet sédatif, mais peut aussi entraîner une hypotension orthostatique et, plus rarement, un priapisme, etc.

La trazodone à des doses  $\geq 150$  mg commence à avoir un effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine (profil de type SSRI).

- Association d'une faible dose de trazodone avec de l'escitalopram, chez un patient en bon état général, est considérée comme relativement sûre en termes de risque sérotoninergique et d'allongement du QT.

# Quels outils à disposition

[Drugs.com](https://www.drugs.com/) (gratuit)

[Epocrates](https://www.epocrates.com/) (gratuit mais enregistrement requis)

[Medscape](https://www.medscape.com/) (gratuit mais enregistrement requis)

[Thériaque](https://www.theriaque.com/) (gratuit mais enregistrement requis, également phytothérapie)

<https://www.hiv-druginteractions.org/> (gratuit)

<https://www.hep-druginteractions.org/> (gratuit)



<https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/Home/ND>



<https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>

## Intégrer les outils d'intelligence artificielle !

