

Réunion PharmacPsy Alsace  
Centre Hospitalier d'Erstein  
18 octobre 2024

# C'est dans les vieux pots qu'on fait les meilleures soupes: tricycliques, IMAO,...

Gilles Bertschy

Professeur des universités – Praticien hospitalier, chef de service  
Pôle de psychiatrie, santé mentale et addictologie  
Service de Psychiatrie 2  
INSERM u1329



# Antidépresseurs tricycliques

- Histoire ancienne: découverte par hasard au milieu des années 50
- Révolution dans la psychiatrie
- Traitement de référence jusque dans les années 80

Nom de marque	Molécule mère (action plus 5HT)	Premier métabolite (action très Na)
LAROXYL	amitriptyline <i>(faible action 5HT)</i>	nortriptyline
ANAFRANIL	clomipramine <i>(forte action 5HT)</i>	désméthyl- clomipramine
TOFRANIL	Imipramine <i>(action 5HT modérée)</i>	désimipramine

*D'autres molécules  
tricycliques et  
apparentés  
disponibles en France*

amoxapine (DEFANYL)  
dosulépine (PROTHIADEN)  
doxépine (QUITAXON)  
maprotiline (LUDIOMIL)  
trimipramine (SURMONTIL)°

2024

# Beneficial and harmful effects of tricyclic antidepressants for adults with major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

Caroline Barkholt Kamp ,<sup>1,2</sup> Johanne Juul Petersen ,<sup>1</sup> Pascal Faltermeier,<sup>1,3</sup> Sophie Juul,<sup>1,4</sup> Faiza Siddiqui ,<sup>1</sup> Marija Barbateskovic ,<sup>1</sup> Andreas Torp Kristensen,<sup>5</sup> Joanna Moncrieff,<sup>6,7</sup> Mark Abie Horowitz ,<sup>6,7</sup> Michael Pascal Hengartner ,<sup>8</sup> Irving Kirsch,<sup>9</sup> Christian Gluud,<sup>1,2</sup> Janus Christian Jakobsen<sup>1,2</sup>

## HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ It is a cause for concern that there are no data from randomised clinical trials on the long-term effects of tricyclic antidepressants and only low and very low certainty evidence on short-term effects given that so many people use these drugs for several years.

# Antidépresseurs tricycliques

- Comment situer l'efficacité thérapeutique des anti dépresseurs tricycliques?
- La plupart des données de la littérature concernent des traitements de 1<sup>o</sup> intention et pas des dépressions résistantes

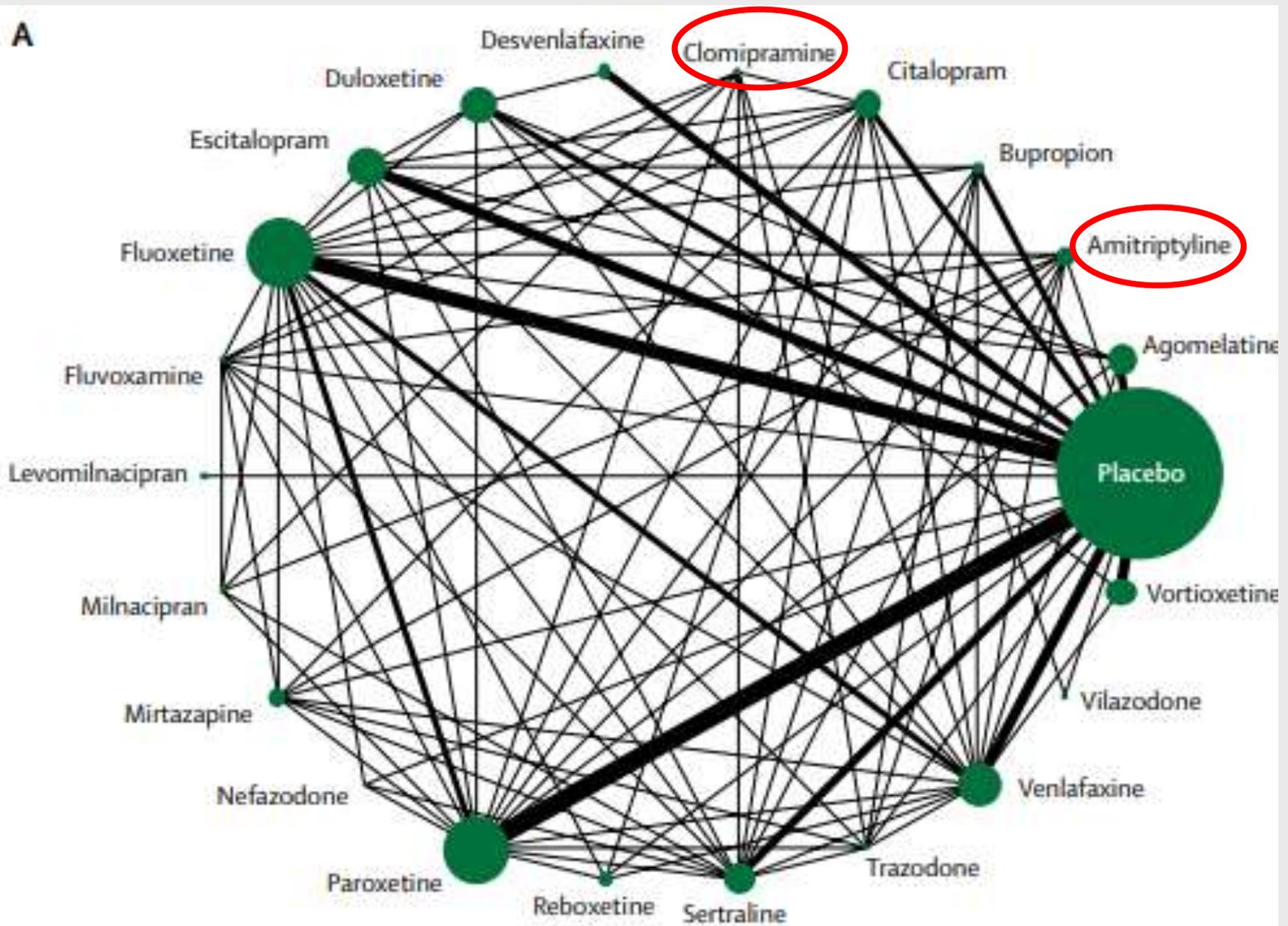
# The Lancet 2018

---

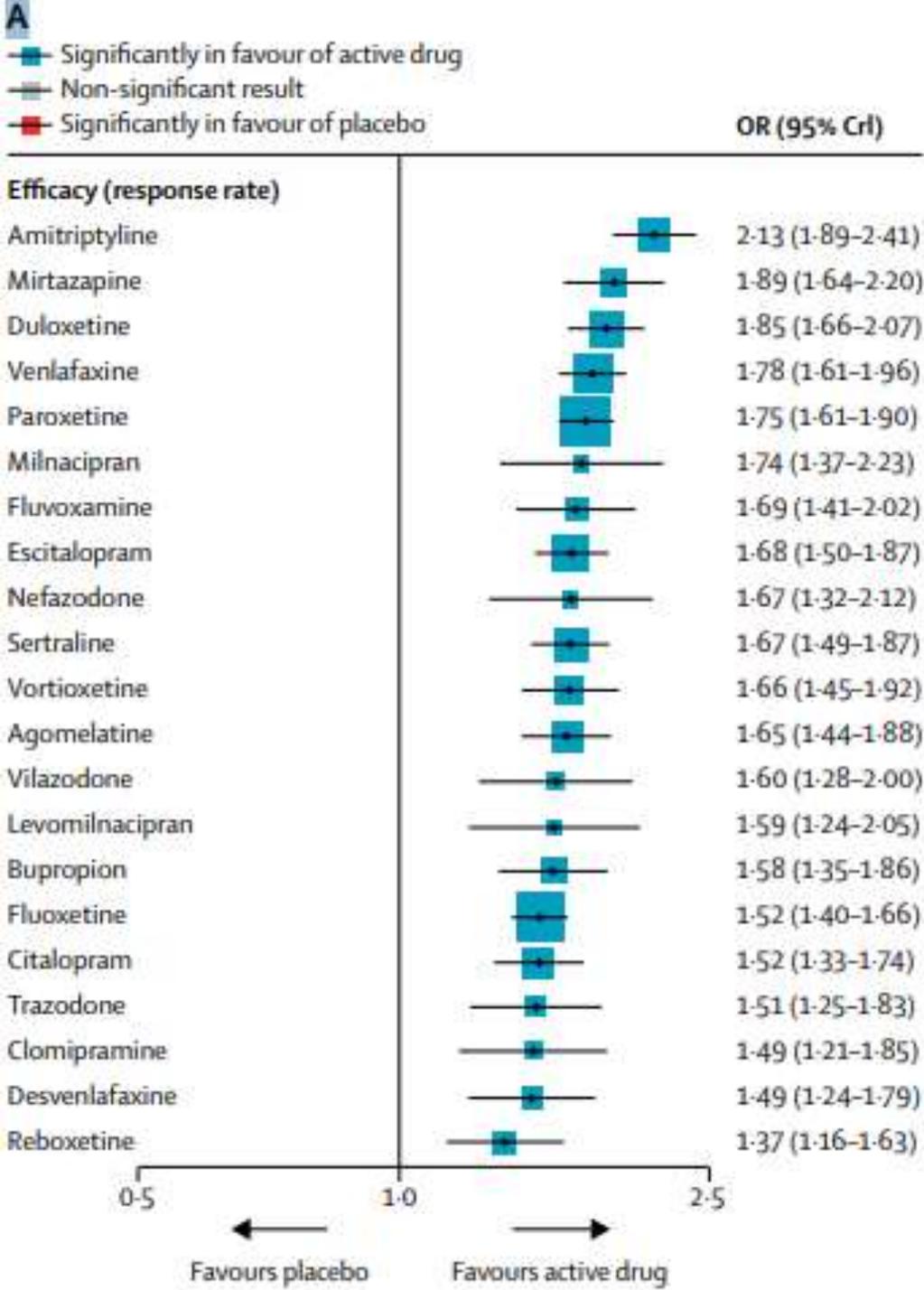
## **Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis**

*Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa\*, Georgia Salanti\*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes*

A



*Cipriani et al, Lancet 2018*

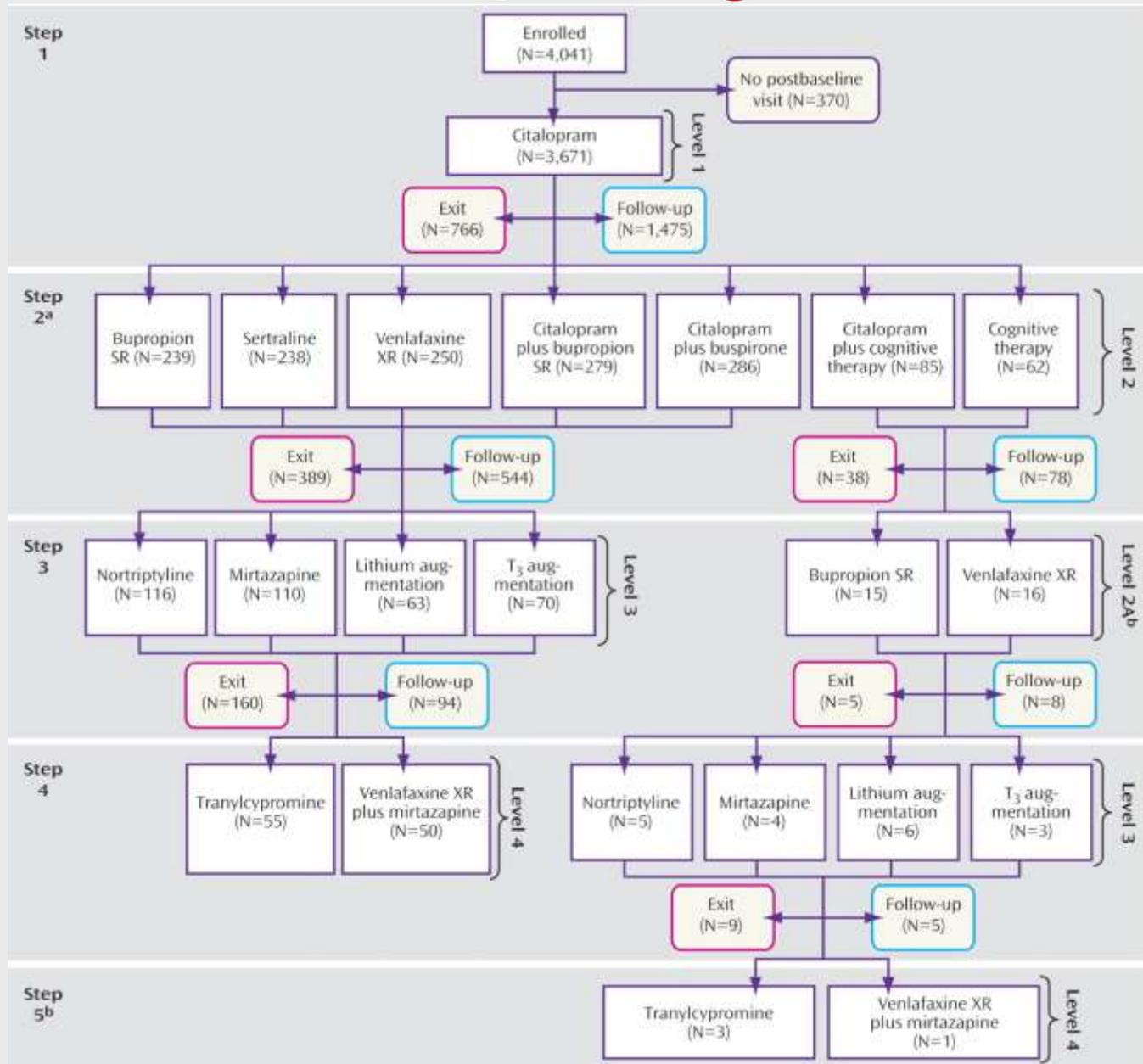


amitriptyline

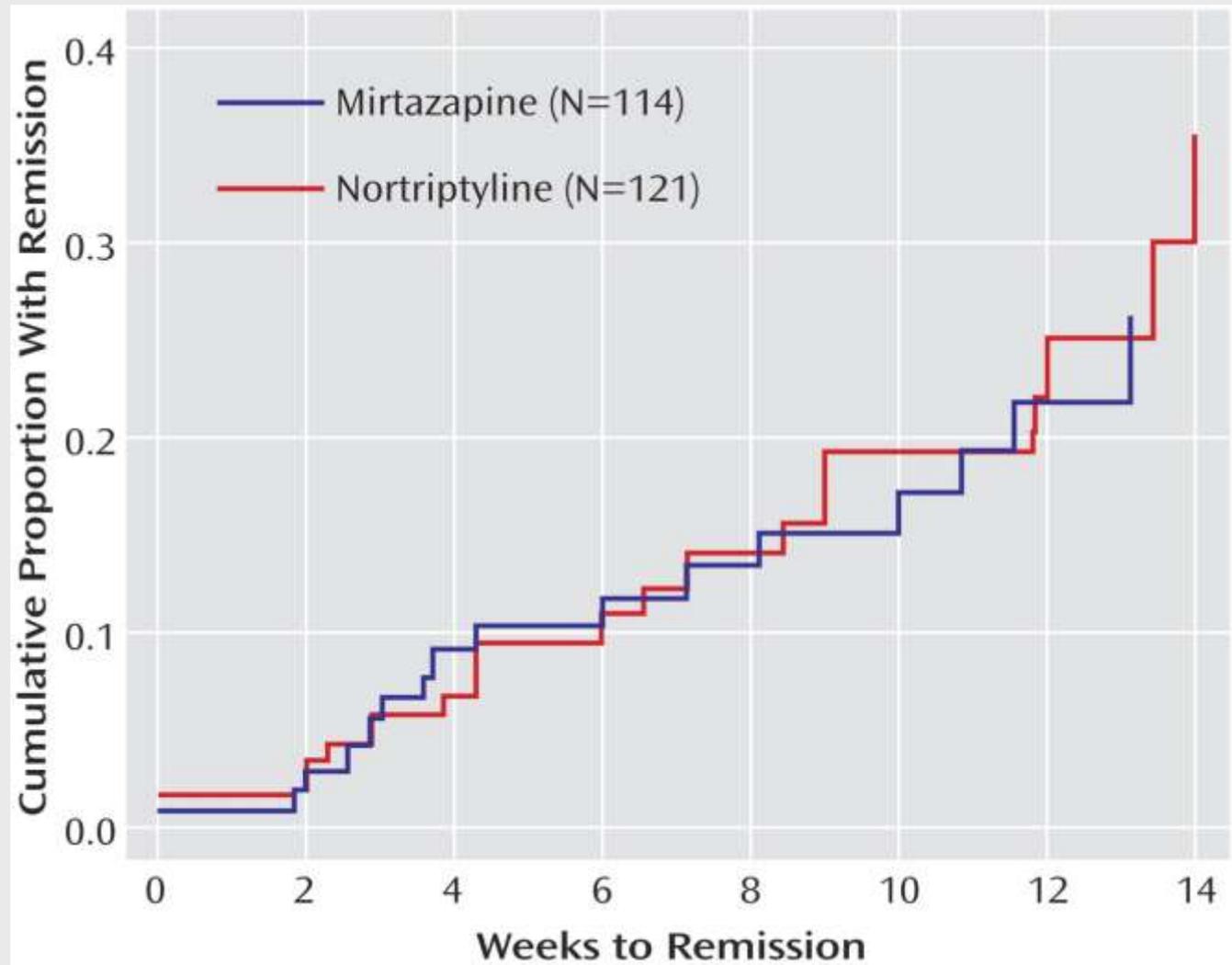
clomipramine

*Cipriani et al, Lancet 2018*

# STAR\*D: plan général



# STAR\*D: mirtazapine vs tricycliques



*Fava et al Am J Psych 2006*

# A stepwise drug treatment algorithm to obtain complete remission in depression: a Geneva study

---

*G. Bondolfi, J. M. Aubry, J. Golaz, M. Gex-Fabry, N. Gervasoni, G. Bertschy*

Hôpitaux Universitaires de Genève, Département de psychiatrie, Service de Psychiatrie Adulte

131 patients

→ après 4 étapes thérapeutiques 20 ne sont pas en rémission

→ clomipramine

→ rémission chez 5 des 20 patients

Is there a place for tricyclic antidepressants and subsequent augmentation strategies in obtaining remission for patients with treatment resistant depression?

Nicola Gervasoni<sup>a,\*</sup>, Jean-Michel Aubry<sup>b</sup>, Marianne Gex-Fabry<sup>b</sup>, Gilles Bertschy<sup>b</sup>, Guido Bondolfi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Clinique La Metairie, Nyon, Switzerland

<sup>b</sup> Division of Adult Psychiatry, Department of Psychiatry, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

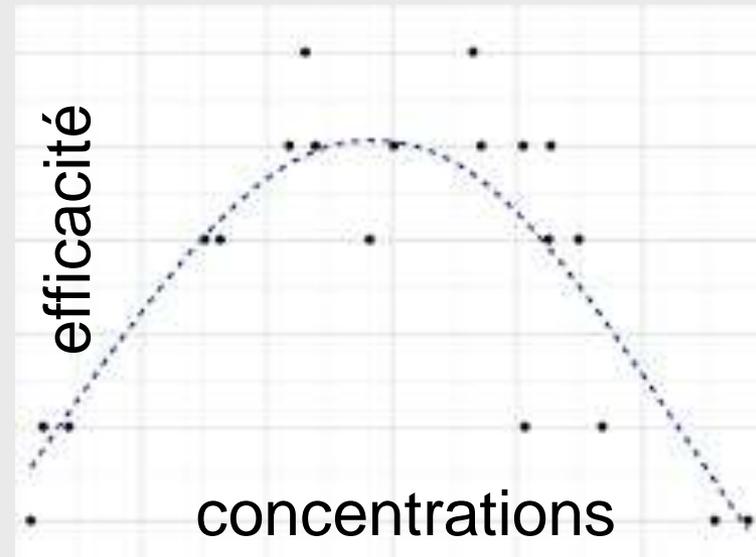
---

# Les petites difficultés

- Risque fatal en cas d'IMV
  - (troubles de la conduction cardiaque:  
effet stabilisateur de membranes)
- Effets secondaires
  - effets anticholinergiques périphériques (œil, bouche, intestin, vessie)
  - effets anticholinergiques centraux
  - hypoTA orthostatique
  - tremblements
  - prise de poids

# Le savoir faire (1)

- Utiliser le monitoring thérapeutique
  - relation concentration plasmatique effet clinique
  - penser à demander concentrations molécule mère et métabolite principal



# Le savoir faire (2)

- Posologie 100 ou si bien supporté 150 mg avant de faire le monitoring
- Introduction progressive qui limite l'impact des effets secondaires
  - par ex monter de 25 mg tous 2 à 3 jours selon tolérance
  - plus rapide en hospitalier

# IMAO

- Histoire ancienne aussi: découverte par hasard au milieu des années 50
- Sont très vite passés au second plan par rapport aux tricycliques

# IMAO: mécanisme d'action

- Mécanismes particulier de blocage des mono-amines oxydases
  - liaison covalente et irréversible
  - concerne MAO A (dégradation Na, 5HT et Dopa) et MAO B (dégradation Dopa)
- Risque d'interaction avec tyramine
  - acide aminé produit par fermentation
  - qui va induire une libération de Na → risque de crise HTA

# IMAO: différentes classes (1)

- IMAO sélectif de la MAO A et réversible
  - pas de risque avec la tyramine
  - puissance thérapeutique modérée
  - une seule molécule: moclobémide (Moclamine®)
- Inhibiteur sélectif de la MAO B
  - pas de risque avec la tyramine
  - pas d'effet anidépresseur
  - intérêt dans la maladie de Parkinson
  - une seule molécule: sélégiline patch (Emsam®) à dose < 9 mg / 24h

# IMAO: différentes classes (2)

- Inhibiteurs de la MAO A et MAO B
  - ce sont les IMAO dit classiques
  - ce sont les « vrais » IMAO avec puissance thérapeutique spécifique
  - mais aussi risque d'interaction avec la tyramine

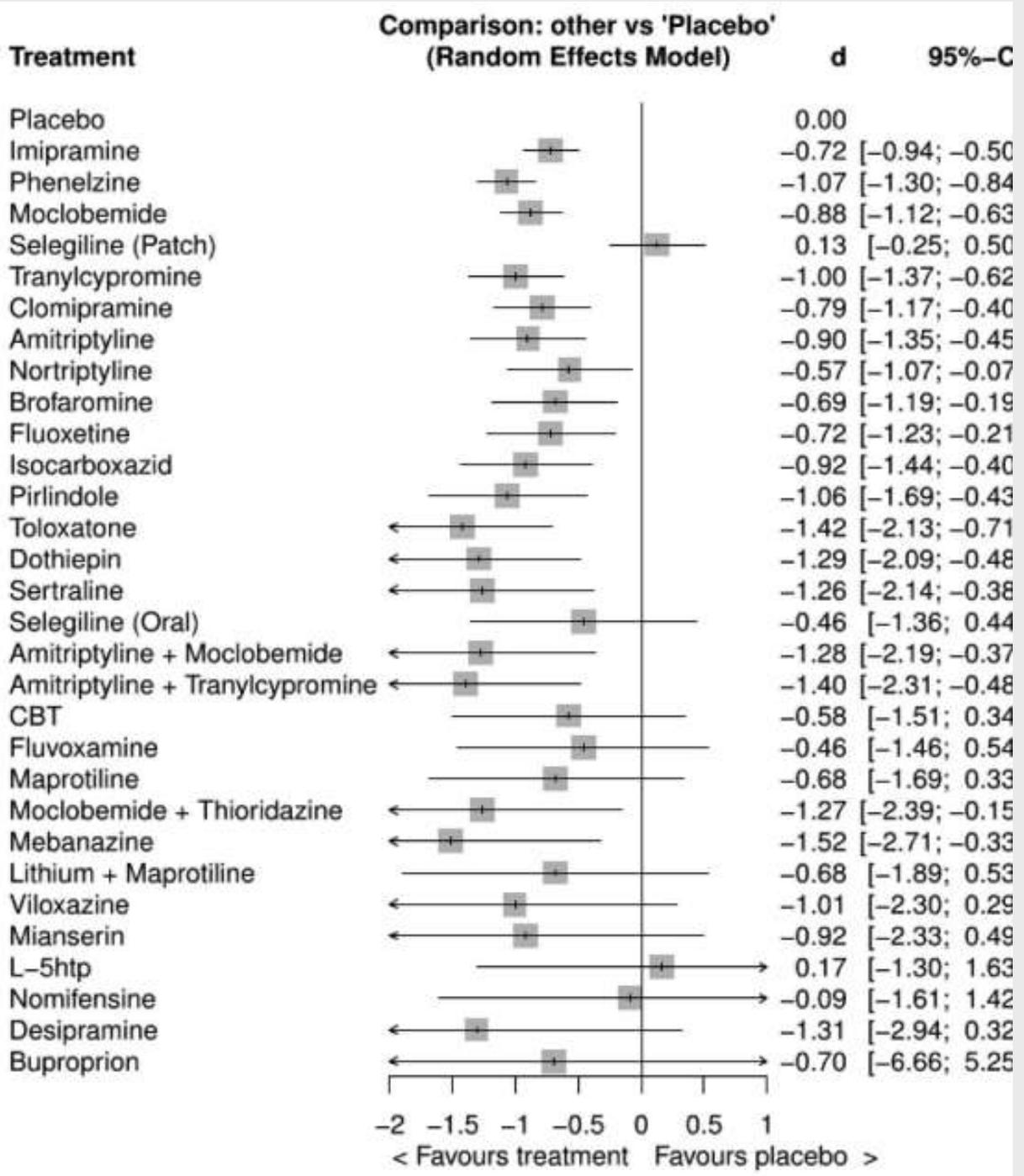
# IMAO: différentes classes (3)

- Inhibiteurs de la MAO A et MAO B
  - phénelzine (Nardil®), Nardelzine®)
  - tranylcypromine (Parnate®)
  - sélégiline patch (Emsam®)
    - si dose au moins 9 mg / 24h
- Disponibles en AAC auprès de l'ANSM
- Vieux IMAO qui étaient disponibles en France mais ne le sont plus: iproniazide, isocarboxazide, nialamide

# IMAO: efficacité spécifique

- Pas d'IMAO classique dans la méta-analyse Cipriani et al 2018
- Une méta-analyse toute récente: Gimenez-Palomo et al, Acta Psych Scand, 2024





Phénelzine  
Moclobemide  
Selegiline patch  
Tranlycypromine

*Gimenez-Palomo et al,  
Acta Psych Scand, 2024*

Treatment	Comparison: other vs 'Placebo' (Random Effects Model)	d	95%-C
Placebo		0.00	
Imipramine		-0.72	[-0.94; -0.50]
Phenelzine		-1.07	[-1.30; -0.84]
Moclobemide			
Selegiline (Patch)			
Tranlycypromine			
Clomipramine			
Amitriptyline			
Nortriptyline			
Brofaromine			
Fluoxetine			
Isocarboxazid			
Pirlindole			
Toloxatone			
Dothiepin			
Sertraline			
Selegiline (Oral)			
Amitriptyline + Moclobemide			
Amitriptyline + Tranlycypromine			
CBT			
Fluvoxamine			
Maprotiline			
Moclobemide + Thioridazine			
Mebanazine			
Lithium + Maprotiline			
Viloxazine			
Mianserin			
L-5htp			
Nomifensine			
Desipramine			
Bupropion			

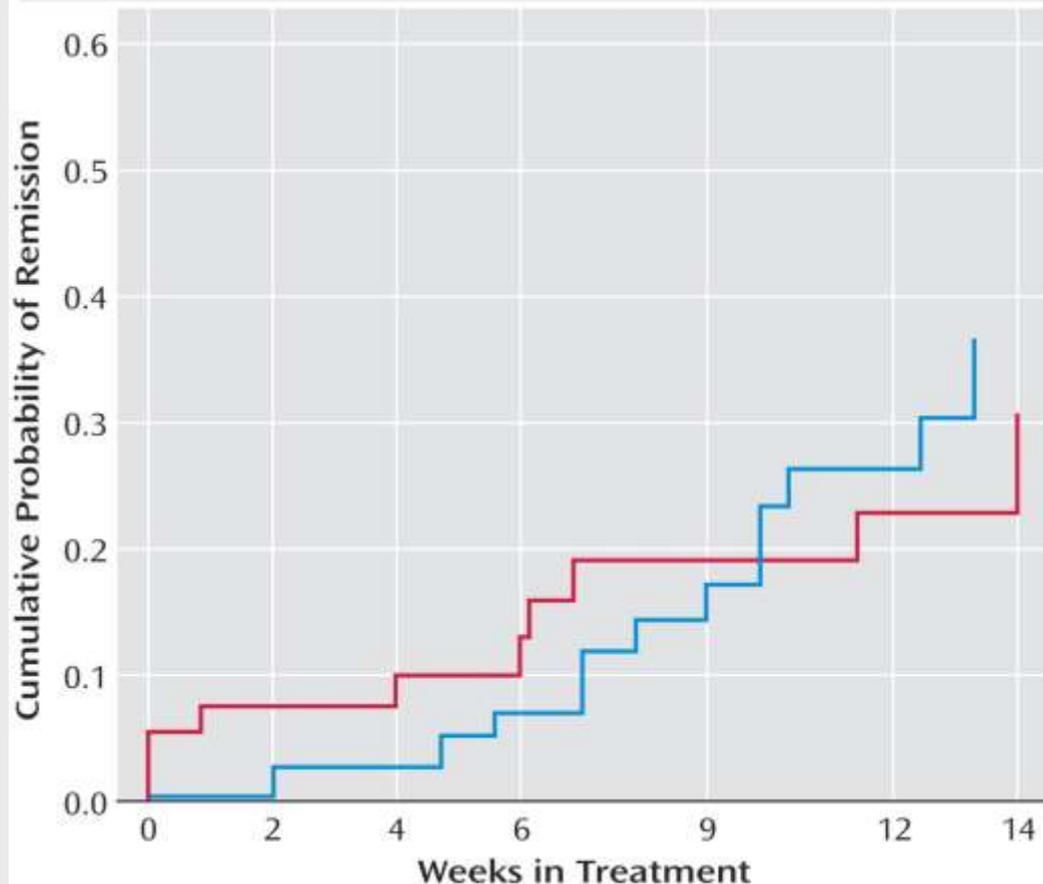
Phénelzine  
Moclobemide

Unfortunately, the available MAOI studies did not focus on efficacy in three populations of people with depression with particular unmet clinical need: bipolar depression, atypical depression and treatment-resistant depression

*Gimenez-Palomo et al, Acta Psych Scand, 2024*

# STAR\*D: tranylcypromine versus venlafaxine +mirtazapine (step3)

— Tranylcypromine						
N= 58	42	37	32	24	19	10
— Venlafaxine XR + mirtazapine						
N= 51	49	45	40	31	22	6
Total						
N=109	91	82	72	55	41	16



*Mc Grath et al  
Am J Psych  
2006*

# Une efficacité spécifique

- Un effet « spécial »
- Peut rendre des grands services dans des dépressions résistantes
  - chez des bipolaires
  - dans des formes mélancoliques
  - dans des formes névrotiques

# Le savoir faire

CNS Spectrums

[www.cambridge.org/cns](http://www.cambridge.org/cns)

## Guidelines

**Cite this article:** Van den Eynde V, Abdelmoemin WR, Abraham MM, Amsterdam JD, Anderson IM, Andrade C, Baker GB, Beekman ATF, Berk M, Birkenhäger TK, Blackwell BB, Blier P, Blom MBJ, Bodkin AJ, Cattaneo CI, Dantz B, Davidson J, Dunlop BW, Estévez RF, Feinberg SS, Finberg JPM, Fochtmann LJ, Gotlib D, Holt A, Insel TR, Larsen JK, Mago R, Menkes DB, Meyer JM, Nutt DJ, Parker G, Rego MD, Richelson E, Ruhé HG, Sáiz-Ruiz J, Stahl SM, Steele T, Thase ME, Ulrich S, van Balkom AJLM, Vieta E, Whyte I, Young AH, and Gillman PK (2023). The prescriber's guide to classic MAO inhibitors (phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) for treatment-resistant depression. *CNS Spectrums* 28(4), 427–440. <https://doi.org/10.1017/S1092852922000906>

## The prescriber's guide to classic MAO inhibitors (phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) for treatment-resistant depression

Vincent Van den Eynde<sup>1\*</sup>, Wegdan R. Abdelmoemin<sup>2</sup>, Magid M. Abraham<sup>3</sup>, Jay D. Amsterdam<sup>4</sup>, Ian M. Anderson<sup>5</sup>, Chittaranjan Andrade<sup>6</sup>, Glen B. Baker<sup>7</sup>, Aartjan T.F. Beekman<sup>8</sup>, Michael Berk<sup>9</sup>, Tom K. Birkenhäger<sup>10</sup>, Barry B. Blackwell<sup>11</sup>, Pierre Blier<sup>12</sup>, Marc B.J. Blom<sup>13</sup>, Alexander J. Bodkin<sup>14</sup>, Carlo I. Cattaneo<sup>15</sup>, Bezalel Dantz<sup>16</sup>, Jonathan Davidson<sup>17</sup>, Boadie W. Dunlop<sup>18</sup>, Ryan F. Estévez<sup>19</sup>, Shalom S. Feinberg<sup>20</sup>, John P.M. Finberg<sup>21</sup>, Laura J. Fochtmann<sup>22</sup>, David Gotlib<sup>23</sup>, Andrew Holt<sup>7</sup>, Thomas R. Insel<sup>24</sup>, Jens K. Larsen<sup>25</sup>, Rajnish Mago<sup>4</sup>, David B. Menkes<sup>26</sup>, Jonathan M. Meyer<sup>27</sup>, David J. Nutt<sup>28</sup>, Gordon Parker<sup>29</sup>, Mark D. Rego<sup>30</sup>, Elliott Richelson<sup>31</sup>, Henricus G. Ruhé<sup>32</sup>, Jerónimo Sáiz-Ruiz<sup>33</sup>, Stephen M. Stahl<sup>34</sup>, Thomas Steele<sup>35</sup>, Michael E. Thase<sup>4</sup>, Sven Ulrich<sup>36</sup>, Anton J.L.M. van Balkom<sup>8</sup>, Eduard Vieta<sup>37</sup>, Ian Whyte<sup>38</sup>, Allan H. Young<sup>39</sup> and Peter K. Gillman<sup>1</sup>

Van den Eynde et al, CNS Spectrums, 2022

# Le savoir faire (1)

- Prescription réservée aux médecins hospitaliers pour obtenir une AAC auprès de l'ANSM
  - lien ville - hôpital possible
  - lien pharmacie – médecin
- Choix de la molécule?
  - phénelzine pour l'efficacité
  - tranylcypromine pour un effet psychostimulant
  - sélégiline patch pour la tolérance

## Le savoir faire (2)

- **Information écrite du patient sur**
  - le régime sans tyramine
  - les contre-indications d'associations avec des médicaments
    - qui inhibent la recapture de 5HT
    - qui sont vasopresseurs

## Les IMAO : Inhibiteurs de Monoamine Oxydase

**Comprendre mon traitement** : La Sérotonine, la Dopamine et la Noradrénaline sont des neurotransmetteurs naturellement synthétisés par l'organisme qui régulent en partie les circuits du plaisir et du bien-être. Une diminution de ces molécules engendrent des symptômes tels que l'anxiété, la tristesse, des troubles du sommeil... Ces molécules sont dégradées (et donc inactivées) par une famille d'enzymes appelée les **Monoamines Oxydase** (MAO). Les IMAO empêchent le catabolisme de ces neurotransmetteurs et de ce fait augmentent leur disponibilité au niveau synaptique ce qui leur confère une action antidépressive.

**Indication** : Episodes dépressifs majeurs – en seconde intention après échec d'autres antidépresseurs

**Introduction et Délai d'action** : Si l'IMAO est introduit en remplacement d'un autre antidépresseur un délai de une semaine est nécessaire (5 semaines pour fluoxetine). Les IMAO mettent entre 2 à 3 semaines pour agir.

**Arrêt** : En cas de changement d'antidépresseur (remplacement par une autre famille ou un autre IMAO) un délai d'au moins 15j doit être respecté. En cas d'anesthésie générale planifiée, le traitement IMAO doit être arrêté 15j avant l'opération.

### Quelles précautions associées à mon traitement ?

#### ✓ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

LES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES			
RS	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	- sertraline	- citalopram
		- fluoxetine	- escitalopram

✓ **INTERACTIONS ALIMENTAIRES** : Tous les apports notables en **tyramine** sont formellement interdits !

	Les aliments à proscrire	Limiter la consommation	Consommation sans risques
FROMAGES	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fromages fermentés (<i>camembert, roquefort, bleu, comté...</i>)</li> <li>-Aliments en contenant (<i>fondue, raclette, pizza au fromage autre que mozzarella...</i>)</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Emmenthal (industriel)</li> <li>-Plats préparés contenant du fromage type emmenthal en quantité limitée (pizza, lasagnes...)</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fromages fermiers frais, fromages blancs, cream-cheese (Vache qui Rit, Philadelphia), mozzarella, ricotta...</li> <li>-Lait et yaourts</li> <li>-Crèmes glacées</li> </ul>
VIANDES	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Saucissons, salami, mortadelle, saucisses fermentées, corned-beef...</li> <li>-Foie de volaille, bœuf ou porc</li> <li>-Viande faisandée ou mal conservée</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Viande <b>fraîche</b></li> <li>-Bouillon de poulet ou de bœuf</li> </ul>
POISSONS	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Poissons macérés dans du vinaigre,</li> <li>-Harengs en saumure</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Poissons en conserve (sardines)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Poissons frais</li> <li>-Coquillages frais</li> </ul>
FRUITS ET LEGUMES	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Choucroute</li> <li>-Fèves</li> <li>-Fruits trop mûrs, gâtés (bananes, framboises)</li> </ul>	<p><b><u>Fruits mûrs</u></b> : ananas, prunes, figues et raisins en boîte, pulpe d'orange, tomates, épinards, avocats</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fruit et légumes <b>frais</b> et bien stockés</li> </ul> 

# Le savoir faire (4)

- Régime sans tyramine
  - d'abord strict puis assouplissement à petit pas aliment par aliment
- Psychotropes: des associations sont possibles y compris (en les introduisant lentement par dessus l'IMAO)
  - méthylphénidate
  - amitriptyline
  - pramipexole

# Le savoir faire (3)

- Eduquer préventivement le patient à gérer une crise HTA
- Si doute (forte céphalée, palpitations)  
→ Automesure TA
- Si TA élevée
  - si TA > 14 repos
  - si TA > 17 repos +BZD
  - si TA > 20 propranolol + appel 15

# Le savoir faire (4)

- Mise en place du traitement progressive
- Ex phénelzine 15 mg 1 cp/J. Montée selon tolérance d'1 cp tous les 3 à 5 jours jusqu'à 3cp. Dose max 90 mg/j
- Principal EI: hypoTA
  - titration lente
  - hydratation et augmentation consommation de sel
  - fludrocortisone

**Merci pour votre attention**



Images gratuites sur Pixabay