

# Psychostimulants : une alternative thérapeutique possible dans les troubles de l'humeur et obsessionnels compulsifs (première partie)

*Psychostimulants : a therapeutic alternative in thymic and obsessive compulsive disorders (first part)*

**V. Samain**

Psychiatre, C.H.U. Tivoli, La Louvière

## RESUME

*Les psychostimulants se situent au deuxième rang des substances illicites consommées de par le monde entier.*

*Leur consommation s'est trouvée nettement augmentée à la fin des années 80 en dehors d'indications thérapeutiques soit de par les pratiques festives soit de par la recherche de la performance ou de sensations physiques ou intellectuelles. Pourtant leur usage n'est pas récent comme le témoigne leur utilisation à grande échelle dans les grands conflits mondiaux tels lors de la Seconde Guerre mondiale ou dans la société japonaise d'après guerre.*

*Une recherche a été réalisée à l'aide du MEDLINE pour identifier les articles publiés entre 1963 et 2002 ; les références de ces articles ont été également analysées afin d'y trouver d'autres articles pertinents. Le sujet de recherche a été ciblé sur les psychostimulants et leurs usages socioculturels, leur biochimie et leur pharmacologie et plus particulièrement leurs utilisations et leurs indications dans le cadre de syndromes cliniques psychiatriques tels les troubles de l'humeur et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).*

*Rev Med Brux 2003 ; 24 : 464-9*

## ABSTRACT

*Among illicit substances in all the world, psychostimulants fill the second place.*

*Their bad use has greatly increased at the end of the eighties in parallel to the increases of varied party and to the research of putting up a good physical or intellectual performance.*

*But their employment is not recent as it appears by their use at large scale during the Second world War and after it in Japanese society.*

*A MEDLINE search from 1963 to 2002 was done to identify the literature published on psychostimulants and their sociocultural use, their basic chemistry, their pharmacology and more specifically their psychiatric uses and indications in thymic and obsessive compulsive disorders.*

*The references of articles found were evaluated for other relevant articles.*

*Rev Med Brux 2003 ; 24 : 464-9*

*Key words : psychostimulants, pharmacology, adverse effects, therapeutic indications*

## METHODOLOGIE

### Objectif

Evaluer l'option thérapeutique représentée par les psychostimulants dans le traitement des troubles de l'humeur et des TOC.

### Sources / mots clés

Réalisation d'une recherche par MEDLINE de

1963 à 2002 pour identifier la littérature publiée sur les troubles de l'humeur (et plus spécifiquement : la dépression primaire, secondaire à des pathologies organiques variées, la dépression résistante, la manie) et sur les TOC ... de même que la littérature concernant l'utilisation des psychostimulants dans ces domaines.

Les références de ces articles ont été également analysées afin d'y trouver d'autres articles pertinents.

Mots clés : méthylphénidate ; dextroamphé-

tamine ; pémoline ; psychostimulant ; therapeutic use ; drug interactions ; adverse effects ; depression ; refractory depression ; depression in the medically ill ; mania ; antidépresseur ; obsessive compulsive disorder.

### Sélection des articles

Ont été relevées des séries de cas et toutes études prospectives, rétrospectives, contrôlées ou non qui évaluaient l'utilisation des psychostimulants dans le traitement des troubles de l'humeur et des TOC.

### Méthodes d'évaluation des articles et d'extraction des données

Ont été retenus les articles référant :

- à l'efficacité des psychostimulants et à la nature des données supportant leur utilisation ;
- à la description des phénomènes cliniques tels le délai de début d'action, la tolérance à court et à long terme ;
- à l'examen des effets secondaires apparaissant, à leur sécurité d'utilisation et au risque potentiel d'abus ;
- à des comparaisons aux traitements conventionnels reconnus que sont les antidépresseurs.

### HISTOIRE ET PRATIQUES SOCIOCULTURELLES

L'ancêtre commun de toutes les amphétamines est l'alcaloïde du ma-huang, dit *ephedra vulgaris*, plante d'Asie tempérée ressemblant à un genêt et utilisé depuis plusieurs millénaires en Chine (notamment comme médicament de l'asthme)<sup>1,2</sup>.

En 1895, le chimiste Nagajasi Nagai en extrait l'éphédrine, qui fut purifiée par Chen en 1923. L'étude de ses propriétés sympathicomimétiques conduisit à la synthèse de la benzédrine (forme racémique de l'amphétamine) par Alles en 1931, première d'une longue série d'amphétamines : dexédrine, méthylamphétamine, etc.<sup>1,2</sup>.

A partir des années 30, les amphétamines ont été rapidement exploitées de façon intensive par la profession médicale pour un nombre important de situations pathologiques<sup>3</sup>.

Dès le départ, elles ont été utilisées comme produit de substitution de la cocaïne, en raison de leurs effets voisins, mais aussi dans le traitement de l'asthme, de la narcolepsie, de l'obésité et d'autres indications rhinologiques<sup>1,2</sup>.

Rapidement, leur pouvoir stimulant est aussi utilisé contre la fatigue... Travailleurs de force, enseignants, médecins, militaires, sportifs, routiers, juristes, étudiants sont autant de catégories socioprofessionnelles qui en usent largement, voire en abusent, parfois au détriment de leur santé<sup>2</sup>.

C'est la période dite "*honeymoon period*", qui ne prendra fin que bien après la Seconde Guerre mondiale, qui causa la découverte de leur potentiel à engendrer une dépendance sévère<sup>3</sup>.

En effet, la fin du conflit signe le développement mondial de l'usage des amphétamines : les soldats démo-

bilisés trouvent légitime d'en poursuivre l'utilisation, même si cet engouement est vite suivi par de nombreuses intoxications. Il faut dire que ces produits sont peu onéreux et faciles à obtenir :

- en France, ils sont en vente libre jusqu'en juin 1955 ;
- aux Etats-Unis, bien que la "*Food and Drug Administration*" réglemente leur délivrance dès 1938, les amphétamines circulent largement dans des réseaux de distributions parallèles<sup>2</sup>.

Cette dépendance est devenue apparente au moment des grandes vagues d'abus qui sont apparues principalement au Japon<sup>3</sup>.

Dès 1942, les soldats, marins, aviateurs, infirmier(e)s et personnels des usines d'armement nippons sont encouragés ou obligés à prendre de la méthamphétamine.

A la fin de la guerre, le stock considérable d'amphétamines est écoulé en officines, sans ordonnance, comme simples antiasthéniques.

Une vaste campagne en fait la promotion et leur usage se répand comme une traînée de poudre dans l'ensemble de la population (entre 1947 et 1948).

Mais certains se montrent vite peu satisfaits de l'efficacité des produits et augmentent les doses et/ou optent pour la voie injectable, d'abord sous-cutanée puis intraveineuse<sup>2</sup>.

De nombreux autres pays industrialisés seront également touchés ; aux Etats-Unis, cette période a été particulièrement manifeste et a pris le nom de "*Speed freak epidemic of the 1960's*"<sup>3</sup>.

A partir des années 50, la régulation gouvernementale des amphétamines est devenue hautement restrictive, beaucoup ont été retirées du marché et leur utilisation médicale a été confinée à une poignée d'indications approuvées par le comité de la "*Food and Drug Administration*" comme la narcolepsie, le syndrome du déficit de l'attention et d'hyperactivité (ADHD) et l'obésité réfractaire.

Cependant, dans le domaine de la clinique psychopharmacologique, elles maintiennent clairement un intérêt actif pour le traitement d'une variété de troubles psychiatriques<sup>3</sup>.

### DEFINITION ET CLASSIFICATION

Les amphétamines sont des substances psychotropes capables d'élever le niveau de vigilance et de provoquer une stimulation de l'activité mentale et/ou comportementale<sup>4,5</sup>.

Selon la classification de Delay et Deniker, les psychostimulants, sous l'appellation de nooanaleptiques, forment avec les antidépresseurs, le groupe des substances psychoanaleptiques<sup>6</sup>.

Ils augmentent la vigilance, l'activité générale, le rendement intellectuel, les perceptions sensorielles.

Ils peuvent également avoir un effet euphorisant et diminuer la sensation de fatigue mais n'ont pas d'action directe sur l'humeur dépressive : ce qui les distingue des thymoanaleptiques<sup>4,5</sup>.

On peut distinguer deux grandes catégories de psychostimulants :

- **les noo-analeptiques** (stimulants de la vigilance) qui sont des excitants de l'activité intellectuelle et apparaissent comme d'action inverse et antagoniste de celle des hypnotiques.

Ce sont des substances possédant pour la plupart une action sympathicomimétique directe et des effets psychostimulants ; ce sous-groupe (psychamines) est constitué presque exclusivement d'amphétamines (amines synthétiques) et de substances apparentées par leurs propriétés psychostimulantes leur conférant un profil très voisin de celui des substances amphétaminiques et justifiant leur appartenance au groupe des amines hétérocycliques et de synthèse.

Leurs indications dans le domaine psychiatrique, exceptionnelles, sont considérablement limitées de surcroît par le caractère toxicomanogène de la plupart de ces produits.

- **les psychostimulants " autres "** (psychotoniques) qui ne sont " ni à proprement parler, des antagonistes du sommeil et des hypnotiques, ni des médicaments capables d'inverser l'humeur dépressive et sont simplement caractérisés par leur effet psychotonique plus ou moins marqué ".

Ce sous-groupe rassemble de nombreuses substances pharmacologiquement hétéroclites dont l'activité thérapeutique demeure souvent loin d'avoir été prouvée et dont les indications psychiatriques restent marginales, même si elles font parfois l'objet d'une consommation extensive, le plus souvent par auto-prescription<sup>6</sup>.

## BIOCHIMIE

Les amphétamines et leurs dérivés sont des amines synthétisées à partir du noyau phényléthylamine, constitutif d'un des premiers antinarcotiques étudiés en psychophysiologie, l'éphédrine (alcaloïde de éphédra alata) dont la formule est proche de celle de l'adrénaline<sup>4</sup>.

Ces molécules ont donc une structure phényléthylamine de base.

En termes généraux, le groupe chimique sur le carbone alpha (deuxième carbone de l'anneau benzène) de ces structures détermine l'activité au niveau du système nerveux central.

Exemple : la présence d'un groupe polaire sur le carbone alpha allouera le composant résultant à être moins lipophile et moins à même de franchir la barrière hémato-encéphalique et donc le rendra moins à même d'avoir des effets nerveux centraux. La présence, par contre, d'un groupe alkyl ou l'absence de substitution du carbone alpha permettra au composant final de franchir la barrière hémato-encéphalique plus facilement et d'avoir plus d'action au niveau du système nerveux central.

De plus, la présence d'un composant substitué sur le carbone alpha de ces substances bloque leur oxydation et leur dégradation par la monoamine oxydase

(MAO) et donc pourvoit très grandement à la durée de l'action de ces substances.

Les phényléthylamines avec un groupe méthyl sur le carbone alpha persistent dans les terminaisons nerveuses et sont plus à même de provoquer la libération de noradrénaline.

La durée de l'action des amphétamines peut alors être recensée en heures.

Les substitutions sur le carbone alpha ou bêta (carbone près du groupe phényl) produisent des isomères optiques.

La rotation lévogyre des substitués du carbone bêta confère une plus grande action périphérique.

La rotation dextrogyre des substitués du carbone alpha assure généralement une meilleure action potentielle au niveau central (comme pour la dextroamphétamine)<sup>7</sup>.

L'amphétamine, simple molécule organique, est utilisée sous trois formes.

L'amphétamine **racémique** ou benzédrine qui est un bêta-phénylisopropylamine racémique ; il s'agit d'une molécule synthétique très lipophile pouvant pénétrer très facilement le tissu cérébral. L'amphétamine **dextrogyre** ou dextroamphétamine (DA), isomère optique qui ne possède que l'action stimulante corticale et est mieux tolérée que la précédente. Et enfin l'amphétamine **lévogyre** trois à quatre fois moins active que la précédente<sup>8,9</sup>.

Le méthylphénidate (MPH) est un dérivé pipéridine structurellement semblable à l'amphétamine (AMP) (amine hétérocyclique) mais à action surtout stimulante corticale (plus douce que l'AMP). Il fut synthétisé en 1954 (Rilatine®, Ciba)<sup>8,10</sup>.

La pémoline, de structure très proche également, est comparativement un très faible stimulant avec un minimum d'action sympathique (Stimul®).

## PHARMACOLOGIE

### Mécanisme d'action

Les effets comportementaux de ces substances sont présumés être médiés par une augmentation de l'activité de neurotransmission sur les récepteurs catécholaminergiques du système nerveux central (SNC)<sup>11</sup>.

Les psychostimulants amphétaminiques sont des agonistes sympathiques indirects de mécanisme d'action complexe<sup>6</sup>.

Les psychamines facilitent **la libération des catécholamines** par déplacement de ces dernières des sites de stockage vers les terminaisons synaptiques. Cette libération massive s'accompagne d'une augmentation de leur concentration au niveau de la fente synaptique.

Une activité **inhibitrice de la recapture** de la dopamine et de la noradrénaline a été également mise en évidence ainsi qu'une **inhibition de la MAO** (faible

et uniquement pour l'amphétamine).

On relève également une **activité agoniste** directe des récepteurs adrénérgiques et dopaminérgiques et pour certains, une activité agoniste des récepteurs sérotoninérgiques (DA)<sup>6</sup>.

Alors que MPH et DA semblent bloquer la recapture des catécholamines et causent leur largage des stocks, la DA semble également provoquer une libération de nouvelles sources originaires d'un pool séparé au niveau cytoplasmique et synthétisées plus haut dans le neurone.

Ces différences peuvent expliquer partiellement l'observation clinique que certains patients répondent mieux à une substance qu'à une autre<sup>11</sup>.

Ces stimulants ont donc en commun la propriété d'**épuiser** les neurones ce qui explique que les effets psychostimulants et anorexigènes ne sont que temporaires et ne perdurent que pendant le temps où l'activité de certains réseaux de neurones du cerveau est amplifiée par le recrutement (sous l'effet du produit) de toute la quantité de neurotransmetteurs disponibles dans la cellule<sup>2,6,11,12</sup>.

## Effets

On relève 4 grands types d'effets des psychostimulants<sup>4-6</sup>.

### *Effets stimulants sur l'activité psychique et physique*

- Diminution de la sensation de fatigue (surtout au cours de tâches répétitives) ce qui permet de prolonger transitoirement des périodes d'effort.
- Augmentation du degré de vigilance par rapport au sommeil et un sentiment de bien-être, de confiance en soi, d'euphorie.
- Amélioration importante des performances (avec facilitation des associations d'idées et donc de l'idéation), de l'apprentissage, du conditionnement, de la mémoire (renforcement).
- Augmentation importante de la motilité spontanée pouvant aboutir ainsi à des mouvements stéréotypés. Cette stimulation corticale à l'origine de l'augmentation de motilité se traduit à l'électroencéphalogramme (EEG) par une augmentation de fréquence et une diminution d'amplitude.
- Amélioration de l'initiative.

L'effet stimulant est habituellement suivi par une période de dépression de l'humeur et de fatigue.

### *Actions d'éveil (stimulation de la vigilance)*

- Les psychamines s'opposent au sommeil physiologique avec diminution des phases de sommeil paradoxal. Elles réduisent le besoin de sommeil et s'opposent également aux effets des hypnotiques notamment des barbituriques.
- Elles accélèrent et désynchronisent l'activité EEG et réduisent l'amplitude des ondes delta.

L'administration répétée d'amphétamines supprime le sommeil paradoxal avec un effet rebond à l'arrêt.

### *Effet anorexigène de certains dérivés*

Cet effet peut se traduire par une perte de poids parfois considérable chez les consommateurs au long cours.

Il ne semble pas lié à une modification du métabolisme de base, ni à un effet direct sur l'appétit, mais serait plutôt la conséquence indirecte de la stimulation du système nerveux central.

### *Effets périphériques*

Les amphétamines ont une action sympathicomimétique indirecte plus ou moins marquée sur les récepteurs périphériques alpha et bêta qui provoque :

- stimulation respiratoire
- bronchodilatation
- tachycardie
- vasoconstriction périphérique
- céphalées
- mydriase
- sécheresse des muqueuses
- nausées, vomissements
- contraction sphincters vésicaux
- accélération du transit intestinal
- augmentation de la tension artérielle.

## Cinétique

Les effets des amphétamines varient suivant leur cinétique (taux d'absorption ; délai de pénétration dans le cerveau)<sup>1,5,6,9,13</sup>.

Les effets euphorisants sont d'autant plus intenses qu'ils atteignent rapidement le cerveau, d'où la préférence pour la voie intraveineuse des individus toxicomanes s'injectant la poudre (Crystal) préparée à partir des présentations commerciales<sup>1</sup>.

Les amphétamines atteignent leur efficacité thérapeutique maximale plus ou moins dans les deux heures post-ingestion orale.

La phase d'absorption suit en parallèle la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

L'ingestion de nourriture ne semble pas avoir d'impact important sur le profil pharmacocinétique des stimulants.

L'absorption *per os* est rapide et totale.

L'élimination se fait par excrétion rénale et partiellement mais faiblement par bio-transformation complexe hépatique<sup>1</sup>. La dégradation hépatique se fait par :

- désamination oxydative de la chaîne basique
- hydroxylation du noyau benzénique
- puis par glucuroconjugaison.

La plupart des composés amphétaminiques ont des propriétés alcalines, leur élimination urinaire est donc

d'autant plus rapide que le pH urinaire est acide. Donc, une maladie hépatique ou d'autres médicaments soit exclusivement métabolisés par le foie ou influençant le pH urinaire tels l'acide ascorbique ou le chlorure d'ammonium peuvent affecter l'élimination des amphétamines et donc le taux de stimulants disponibles dans la circulation systémique<sup>1,9</sup>.

A noter que l'amphétamine apparaît dans les urines environ trois heures après administration orale.

Des préparations à demi-vie ( $T_{1/2}$ ) plus longue ont été mises sur le marché pour le MPH et la DA.

Les molécules commercialisées comme anorexigènes ont des caractéristiques cinétiques voisines (Tableau 1).

### Effets secondaires, toxicité, tolérance, dépendance

Des effets secondaires légers sont communs et les complications sérieuses liées à l'utilisation des psychostimulants sont rares et répondent pour la plupart à un réajustement de la posologie, de l'heure d'administration ou à l'arrêt du traitement<sup>14</sup>.

*Les effets secondaires le plus fréquemment rapportés*<sup>6,9,15</sup>

Par ordre décroissant :

- délai d'endormissement *versus* insomnie
- nausées
- tremblements
- modification de l'appétit
- augmentation modérée du rythme cardiaque
- vision trouble
- sécheresse de la bouche et des muqueuses
- vertiges sur troubles tensionnels.

Sont également rapportés avec des fréquences variables des céphalées et des douleurs abdominales.

Certains symptômes tels qu'anxiété, irritabilité, regard éveillé, perçant, attitude songeuse peuvent typiquement diminuer avec l'augmentation de la dose du médicament, ces symptômes représentant plus des symptômes préexistants que des effets secondaires<sup>14</sup>.

*Les effets secondaires graves ne sont pas courants*<sup>4</sup>

- insomnie, irritabilité, logorrhée, hyperactivité psychomotrice
- augmentation de la libido
- anxiété : qui peut aboutir à des passages à l'acte auto- ou hétéro-agressif chez les sujets présentant une prédisposition anxieuse ou agressive<sup>15</sup>
- anorexie, amaigrissement
- troubles neurovégétatifs tels palpitations, modifications tensionnelles, nausées, vomissements, flush, mydriase, céphalées
- hypertension artérielle pulmonaire ; cardiomyopathie et arythmies cardiaques<sup>5,6</sup>
- décompensation, induction de troubles psychopathologiques sévères tels des syndromes mania-

ques ou hypomaniaques, des syndromes dépressifs, syndromes confusionnels (psychose toxique), des états psychotiques aigus (pharmacopsychose)<sup>16</sup>

- manifestation d'hypersensibilité (rash urticarien, fièvre, arthralgies)<sup>6</sup>
- hépatites médicamenteuses sous pémoline<sup>6</sup>.

### Tolérance, dépendance, toxicomanie

Les amphétamines et leurs dérivées sont susceptibles d'induire un phénomène de dépendance lors de traitement au long cours<sup>6</sup>.

Les amphétamines induisent de la tolérance qui se développe lentement ; les doses peuvent augmenter progressivement jusqu'à une centaine de fois supérieures à la dose initiale (elles peuvent atteindre 1 à 2 g/j)<sup>15</sup>.

L'existence d'authentiques toxicomanies aux amphétamines ne fait aucun doute ; néanmoins l'importance ou l'existence du phénomène chez les patients recevant des psychostimulants à **titre thérapeutique** reste un sujet toujours controversé et non élucidé (absence d'études mesurant l'incidence des cas de dépendance chez des sujets recevant des amphétamines).

La toxicomanie se développe sous forme d'une dépendance psychique liée aux effets excitants et euphorisants des produits.

L'amphétaminomanie se déroule sous forme de cycles plus ou moins prolongés. Chaque cycle dure plusieurs jours. La tolérance importante précoce conduit à augmenter les doses, la cessation des effets stimulants étant intolérable<sup>1</sup>.

On relève une instabilité émotionnelle, une perte d'appétit, une détérioration du fonctionnement intellectuel, social et professionnel.

Après quelques jours, survient un délire paranoïde avec perte du contrôle émotionnel et pouvant s'accompagner d'activités stéréotypées et improductives.

Le risque de passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif est majeur à la fin du cycle (5 à 6 jours), le sujet se réveillant avec des idées dépressives et une altération importante de l'état général<sup>5</sup>.

L'émergence de troubles psychotiques aigus est décrite sous la forme de psychose amphétaminique avec un délire à thèmes de persécution, hallucinations auditives et visuelles vécues dans un climat à forte charge anxieuse<sup>1,6,15</sup>.

Le sevrage des amphétamines s'accompagne parfois de réactions dysphoriques graves et d'autres troubles psychopathologiques (idées délirantes, idées suicidaires, agoraphobie, etc.) et mène parfois à un état déficitaire survenant après un long usage toxicomaniaque<sup>5,6</sup>.

Les effets toxicomaniaques avec risque d'abus et de réaction psychotique sont essentiellement semblables pour la DA et le MPH<sup>3</sup>. Il est à noter que malgré

l'existence de tels risques qui constituent essentiellement le frein majeur à la prescription de ces substances, aucun rapport de dépendance ou de tolérance n'a pu être décrit ou démontré au cours de l'utilisation de ces thérapies médicamenteuses dans les différentes indications qui seront explicitées plus loin.

Le profil d'effets secondaires de la pémoline est semblable aux autres substances (DA, MPH) mais en général, ils seraient relativement bénins aux doses prescrites recommandées. La pémoline a apparemment peu voire pas de potentiel d'abus et ceci est sans doute lié à sa longue T<sub>1/2</sub><sup>3</sup>.

#### *Symptômes principaux en cas d'intoxication aiguë*

- Cardiovasculaires :
  - tachycardie
  - HTA
  - œdème aigu du poumon
  - accidents vasculaires cérébraux
- Neuropsychiques :
  - tremblements
  - insomnie
  - irritabilité
  - anxiété
  - hyperreflexie
  - confusion mentale
  - hallucinations
  - convulsions.

Le traitement est purement symptomatique.

La dose létale se situe au-delà de 1 g mais avec d'importantes variations individuelles<sup>5</sup>.

#### **Contre-indications**

##### *Conditions physiques et psychiques*<sup>4-7,14</sup>

Les contre-indications sont multiples et liées à leurs effets secondaires physiques et psychiques :

- hypersensibilité ou allergie antérieures aux médicaments stimulantes
- antécédents psychiatriques de type anorexie, toxicophilie, addiction, schizophrénie
- maladie cardiovasculaire
- hypertension artérielle
- épilepsie
- hyperthyroïdie
- glaucome à angle étroit
- grossesse, allaitement.

##### *Conditions pharmacologiques*<sup>4-7,13</sup>

Les interactions des stimulants avec d'autres médicaments sont en général modérées et non une préoccupation majeure source de contre-indication ; quelques précautions sont néanmoins à prendre avec :

- Agent sympathicomimétique (anorexigènes ; dérivés de l'éphédrine) :
  - potentialisation des effets pharmacotoxicologiques des deux substances.

- Antihistaminiques :
  - risque de diminuer l'efficacité des stimulants.
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (Aurorix® et Nardelzine®) :
  - potentialisation des effets des deux médicaments
  - augmentation du risque de crises hypertensives ou d'hyperthermie (il est conseillé de respecter un intervalle de minimum 15 jours entre l'administration des 2 médicaments)
- Antidépresseurs tricycliques (TCA) (Rédomez®, Tryptizol®, Anafranil®, Pertofran®, etc.) :
  - potentialisation réciproque des effets des deux médicaments (avec rapport parfois de confusion mentale et d'agressivité)
  - modification des taux plasmatiques des deux produits (augmentation !)
- Anticonvulsivants :
  - risque d'augmentation des taux plasmatiques des anticonvulsivants
  - mention également que le MPH diminue le seuil épiléptogène, il est donc préférable d'initier le MPH après que le trouble épiléptique soit sous contrôle des anticonvulsivants
- Anticoagulants oraux, œstroprogestatifs, insuline :
  - risque d'interaction au vu du potentiel inhibiteur enzymatique des amphétamines et de leurs dérivés
- Antihypertenseurs tels guanéthidine et substances apparentées :
  - peuvent être à l'origine d'une perte de l'effet antihypertenseur de ces produits
- Barbituriques :
  - l'association antagonise les effets hypnotiques des barbituriques.

Une diminution de l'effet des amphétamines et de leurs dérivés peut survenir par interaction avec les antihistaminiques, les neuroleptiques, le lithium, etc.

\*  
\* \*

La deuxième partie de cet article sera publiée dans le numéro de février 2004. Elle est consacrée aux indications des amphétamines, aux conclusions et à la bibliographie.

#### **Correspondance et tirés à part :**

V. SAMAIN  
C.H.U. Tivoli  
Service de Psychiatrie  
Avenue Max Buset 34  
7100 La Louvière

Travail reçu le 27 février 2003 ; accepté dans sa version définitive le 14 octobre 2003.