

## Existe-t-il une interaction entre le citalopram et l'ecstasy?

Marie-Ève Tremblay<sup>1</sup>, B.Pharm., Marjorie Friesen<sup>2</sup>, B.Pharm, M.Sc.,

<sup>1</sup>Candidate au Programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 28 juin 2012; Accepté après révision le 13 décembre 2012

**Mots clés :** Amphétamines, citalopram, drogues de rue, ecstasy, hallucinogènes, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, 3,4-méthylènedioxyamphétamine

### Exposé de la question

L'ecstasy (MDMA ou N-méthyl-3,4-méthylènedioxyamphétamine) est une drogue de rue grandement utilisée, structuralement semblable à la méthamphétamine et à la mescaline<sup>1</sup>. Cette drogue illicite se vend sous forme de comprimés, de capsules ou de poudre pouvant être parfois marqués d'un logo<sup>1</sup>. Santé Canada signale que les comprimés vendus en tant qu'ecstasy peuvent ne pas contenir de MDMA, mais de la fécule de maïs, du savon et des détergents ou même d'autres drogues, comme la caféine, l'éphédrine, la méthamphétamine, l'acide lysergique diéthylamide (LSD), la phencyclidine et la kétamine<sup>2</sup>. Rintoul et coll. affirment que, dans la ville de Vancouver, seuls 20 des 110 échantillons d'ecstasy fournis par le Service de sensibilisation aux drogues et au crime organisé de la Gendarmerie royale du Canada contenaient exclusivement du MDMA, tandis que les autres échantillons étaient constitués d'une combinaison des drogues mentionnées plus haut<sup>3</sup>.

La dose typiquement récréative de 1,7 mg/kg de MDMA induit une sensation de bien-être, d'euphorie et de désinhibition ainsi qu'une exacerbation des sens<sup>1,2</sup>. Cette dose produit aussi des effets sympathomimétiques aigus, tels qu'une augmentation de la tension artérielle, une tachycardie, une mydriase, des tremblements et une diaphorèse<sup>2</sup>. Certains rapportent aussi des effets tels que le bruxisme (grincement ou serrement des dents), le trismus (contraction constante et involontaire des muscles des mâchoires) ainsi que l'anorexie<sup>2</sup>. La fatigue, la difficulté à se concentrer, l'irritabilité et l'état dépressif peuvent persister un ou deux jours après la prise de MDMA<sup>1</sup>. Des études *in vivo* effectuées sur des primates non humains ont permis d'établir que le MDMA endommage les neurones sérotoninergiques, et ce, à une dose semblable à celle prise par l'humain à titre récréatif<sup>4</sup>.

Les effets neuropsychiatriques persistants observés chez les utilisateurs d'ecstasy démontrent que les humains sont sensibles à la neurotoxicité du MDMA<sup>4</sup>. Certains consommateurs d'ecstasy utilisent du citalopram ou un autre inhibiteur du recaptage de la sérotonine avant l'administration de la drogue de rue en croyant ainsi se

protéger contre les effets toxiques possibles du MDMA sur le système nerveux central<sup>1,3</sup>.

### Réponse à la question

#### Pharmacodynamie

Le citalopram est un inhibiteur hautement sélectif de la recapture de la sérotonine avec des effets minimaux sur la recapture de la norépinephrine et la dopamine<sup>5</sup>. Ce médicament n'a pas ou a peu d'affinité avec certains récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>), dopaminergiques (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>), adrénnergiques ( $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ -adrénnergiques), histaminiques (H<sub>1</sub>), muscariniques, GABAergiques et opioïdes<sup>5</sup>. Le MDMA inhiberait potentiellement la recapture de la sérotonine afin d'en faciliter sa relâche ainsi que, dans une moindre mesure, certains autres neurotransmetteurs, comme la noradrénaline et la dopamine<sup>1</sup>.

#### Pharmacocinétique

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont démontré que la biotransformation du citalopram en ses métabolites déméthyl est dépendante du CYP2C19 et du CYP3A4, avec une modeste contribution du CYP2D6<sup>5,6</sup>. D'autres études indiquent que le citalopram est un faible inhibiteur du CYP2D6 et du CYP2C19 ainsi qu'un faible inhibiteur (ou un inhibiteur négligeable) des CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2E1<sup>5,6</sup>. Le MDMA est majoritairement déméthylé en 3,4-dihydroxyméthamphétamine (DHMA), un métabolite, par le CYP2D6. D'autres enzymes semblent aussi contribuer à la formation du DHMA, soit CYP1A2, CYP2B6, et CYP3A4<sup>1</sup>. Un petit pourcentage de MDMA est aussi N-déméthylé par les CYP1A2 et 2D6 en 3,4-méthylènedioxyamphétamine<sup>1</sup>. Les inhibiteurs du CYP2D6 pourraient potentiellement augmenter les concentrations de MDMA en bloquant la principale voie métabolique du MDMA<sup>1</sup>.

#### Littérature scientifique primaire

Un seul article rapporte les expériences anecdotiques de quatre utilisateurs d'ecstasy ayant consommé de la

fluoxétine dosée à 20 mg par voie orale avant la prise d'ecstasy<sup>4</sup>. Ces quatre personnes ont remarqué que certains effets secondaires de l'ecstasy, soit la mâchoire serrée et la bouche sèche, étaient atténués par la fluoxétine<sup>4</sup>. Liechti et coll. ont effectué une étude à répartition aléatoire, à double insu, auprès de 16 sujets sains afin de déterminer si le prétraitement au citalopram dosé à 40 mg par voie intraveineuse pouvait atténuer les effets cardiovasculaires et hyperthermiques ainsi que les autres symptômes liés à la prise de MDMA en comparaison avec un placebo<sup>7</sup>.

Les auteurs ont observé que le prétraitement au citalopram était associé à une réduction des effets cardiovasculaires du MDMA et de la plupart des effets indésirables aigus, tels que la difficulté à se concentrer, les vertiges et l'agitation<sup>7</sup>. Par contre, le prétraitement n'a pas réduit l'augmentation de la température corporelle, ce qui laisse supposer que l'hyperthermie ne serait pas directement liée à la relâche de sérotonine induite par le MDMA, mais plutôt à une interaction directe du MDMA avec les récepteurs postsynaptiques 5-HT<sub>2</sub><sup>7</sup>. Liechti et coll. ont publié une seconde étude utilisant possiblement les mêmes sujets. Le but de cette étude était d'évaluer si l'administration de citalopram dosé à 40 mg par voie intraveineuse pouvait atténuer les effets psychoactifs du MDMA selon des échelles d'évaluation psychométrique<sup>8</sup>. Les auteurs ont conclu que le citalopram était efficace pour réduire plusieurs effets psychologiques du MDMA, mais prolongeait aussi leur durée jusqu'à deux heures, en comparaison de l'administration de MDMA seul<sup>8</sup>. Une interaction pharmacocinétique pourrait jouer un rôle dans cette prolongation<sup>8</sup>.

## Conclusion

L'analyse de comprimés d'ecstasy confisqués par la Gendarmerie royale du Canada a démontré une grande variabilité de contenu de ces comprimés, allant de l'absence de MDMA à la combinaison de cette drogue avec d'autres substances<sup>3</sup>. Aucun rapport de cas décrivant les effets

indésirables associés à l'administration concomitante d'ecstasy et de citalopram ou de tout autre inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine n'a été trouvé dans les différentes bases de données. Une interaction pharmacocinétique au niveau du CYP2D6 pourrait théoriquement survenir entre ces deux agents, ce qui engendrerait une augmentation des niveaux de MDMA ou une prolongation de la durée de son action.

La coadministration du MDMA et du citalopram pourrait aussi augmenter le risque de toxicité sérotoninergique, puisque le MDMA augmente la relâche de sérotonine et que le MDMA et le citalopram empêchent tous deux la recapture de la sérotonine de la fente synaptique vers l'intérieur du neurone présynaptique<sup>1,5,6</sup>. Une seule étude laisse supposer que le prétraitement au citalopram peut atténuer les effets du MDMA, tels que l'augmentation de la tension artérielle et les effets psychologiques, sans effet sur l'hyperthermie<sup>7,8</sup>. Certains utilisateurs d'ecstasy pourraient être tentés d'utiliser un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine afin de prévenir la neurotoxicité liée au MDMA. Actuellement, il n'existe aucune donnée probante permettant de penser que l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine avant l'administration du MDMA pourrait prévenir les effets neuropsychiatriques néfastes à long terme associés à l'utilisation du MDMA.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteures.

## Conflit d'intérêts

Toutes les auteures ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteures n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Oesterheld JR, Armstrong SC, Cozza KL. Ecstasy: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Psychosomatics* 2004;45:84-7.
2. Health Canada. Ecstasy. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogués/learn-renséigne/ecstasy-eng.php> (site visité le 18 janvier 2012).
3. Rintoul S, MacKillican C. Designer drugs and raves 2nd ed. [en ligne] [http://www.popcenter.org/problems/rave\\_parties/PDFs/RCMP\\_rave.pdf](http://www.popcenter.org/problems/rave_parties/PDFs/RCMP_rave.pdf) (site visité le 18 janvier 2012).
4. McCann UD, Ricaurte GA. Reinforcing subjective effects of (+/-) 3,4 methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) may be separable from its neurotoxic actions: clinical evidence. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:214-7.
5. Lundbeck Canada. Monographie du citalopram (Celexa). Montréal, Québec. Janvier 2012.
6. van Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Grandad BW, Venkatakrisnan K, Duan SX et coll. Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biol Psychiatry* 1999;45:839-49.
7. Liechti ME, Vollenweider FX. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14:269-74.
8. Liechti ME, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:513-21.