

INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE ET ANESTHÉSIE

L. BLOM-PETERS⁽¹⁾, R. LARBUISSON⁽²⁾, M. LAMY⁽³⁾

Résumé

Depuis les années 1970, les psychiatres et les médecins prescrivent de plus en plus d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) comme traitement des états dépressifs de leurs patients. A la suite d'incidents, dont certains mortels, une période de sevrage des IMAO de 21 jours était demandée par les anesthésistes avant toute anesthésie générale (12, 24).

Devant l'intérêt grandissant pour ces molécules, nous pensons nécessaire de faire un rappel de leurs propriétés et de leurs effets secondaires avant de conclure qu'une anesthésie générale peut se réaliser chez des patients sous « traitement chronique » (installé depuis plus de trois semaines) par IMAO sans que l'interruption de leur traitement antidépresseur soit nécessaire, moyennant la prise de précautions particulières : un monitoring adéquat, l'emploi judicieux des agents anesthésiques et des drogues vasoactives.

MAO (monoamine oxydase) (1, 18, 20)

Les MAO sont des enzymes qui existent dans la plupart des tissus; elles sont différentes des amines-oxydases non spécifiques plasmatiques; elles se localisent au niveau de la membrane interne des mitochondries.

Il existe deux formes différentes :

— MAO-A dégrade essentiellement noradrénaline (NA) et sérotonine ou hydroxytryptamine (5HT).

— MAO-B dégrade essentiellement phényléthylamine et benzydamine.

Tandis que tyramine, tryptamine et dopamine sont dégradées aussi bien par la MAO-A que par la MAO-B.

Le système nerveux central (SNC) contient des quantités plus ou moins identiques de MAO-A et MAO-B, le foie et l'intestin essentiellement des MAO-A, les plaquettes exclusivement des MAO-B.

IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)

Ils font partie de différentes classes de substances :

	<i>Inhibiteurs de MAO-</i>
1. Hydrazine :	
- Isocarboxazide (Marplan®)	A et B
- Phénelzine (Nardelzine®)	A et B
2. Hydrazide :	
- Iproniazide (Marsilid®)	A et B
- Nialamide (Niamid®)	A et B
- Iproclozide (Sursum®)	A et B
3. Amines :	
- Tranylcypromine (Tylciprine®)	A et B
- Pargyline (Eutonyl®)	B
- Clorgiline	A

L'iproniazide fut le premier IMAO commercialisé (1957); elle a été retirée rapidement du marché aux USA à cause de cas d'hépatite médicamenteuse.

La tranylcypromine est un dérivé amphétaminique qui peut induire des états de dépendance et qui peut également, comme les autres amphétamines, provoquer des hypertensions artérielles (HTA) brutales; cette molécule n'est plus commercialisée en Belgique.

La pargyline a été commercialisée jusqu'il y a quelques mois comme antihypertenseur sous le nom d'Eutonyl®.

Les IMAO se fixent à proximité du site d'action des MAO et provoquent une altération irréversible de l'enzyme; ils sont de même capables d'inhiber toute une série d'autres enzymes et, dès lors, interfèrent avec la métabolisation hépatique de nombreux médicaments.

(1) Aspirant-Spécialiste, (2) Spécialiste des Hôpitaux, (3) Professeur, Université de Liège, Service d'Anesthésiologie.

Une inhibition de 80 % de l'activité MAO (mesurée au niveau des plaquettes par exemple) est nécessaire avant d'obtenir un effet clinique manifeste.

L'inhibition commence à apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament, mais tout comme pour les tricycliques, un temps de latence de 2 à 3 semaines existe avant l'apparition d'effets cliniques.

A l'arrêt des IMAO, l'activité MAO ne se restaure que progressivement à la suite de la synthèse de nouveaux enzymes; la pargyline et la tranlycypromine seraient des inhibiteurs réversibles dont l'effet ne se manifeste plus 24 heures après l'arrêt du médicament.

La recherche actuelle s'oriente vers des inhibiteurs spécifiques de la MAO-B cérébrale qui n'agiraient pas sur la MAO-A hépatique, ce qui permettrait théoriquement de supprimer certains effets secondaires (voir plus loin).

Les IMAO provoquent, via l'inhibition des MAO, une augmentation des réserves en NA et 5HT au niveau intraneuronal; à chaque potentiel d'action, une quantité plus importante de neuromédiateurs est libérée dans la fente synaptique. Cette augmentation de la quantité de NA au niveau synaptique entraîne alors des adaptations au niveau des récepteurs :

- β -centraux : diminution de la sensibilité liée à une raréfaction des récepteurs (2, 19).
- α_2 -périphériques : diminution de la sensibilité, ce qui favorise une libération plus importante de NA à chaque potentiel d'action (6).
- α_1 -centraux : hypersensibilité (3).
- α_2 -centraux : hypersensibilité (3).
- β -périphériques : pas de changement ou tendance à l'hyposensibilité (6).
- α_1 -périphériques : tendance à l'hypersensibilité (6).

Ces réarrangements au niveau des récepteurs seraient, tout comme pour les antidépresseurs tricycliques, responsables de l'effet clinique bénéfique des IMAO.

Effets secondaires

Les effets secondaires des IMAO sont essentiellement l'« effet fromage », l'hypotension orthostatique; viennent ensuite la constipation, les insomnies, la prise de poids.

I. Effet fromage (1, 3, 11)

En conditions normales, les amines (tyramine, tryptamine, dopamine...) contenues au niveau de certains aliments et résorbées au niveau du tube digestif sont dégradées par les MAO intestinales et hépatiques. Dès lors, de faibles quantités de ces substances passent dans la circulation générale.

En cours de traitement par IMAO, cette quantité peut devenir fort importante; dans ce cas, ces amines agissent comme sympathicomimétiques indirects et provoquent essentiellement la libération de NA (dont les stocks sont en plus accrus).

Les conséquences cliniques de cette libération comprennent hypertension artérielle, tachycardie, palpitations, céphalées, hémorragies cérébrales.

Les amines alimentaires se trouvent essentiellement dans des fromages fermentés, bières, vins... Mais tout aliment contenant des protéines et soumis à l'action de bactéries décarboxylantes peut en contenir (voir conservation viandes).

La prévention de ces réactions se fait par un régime approprié; en cas de crise hypertensive, l'utilisation de phentolamine (Regitine®) et de chlorpromazine (Largactil®) est indiquée.

II. Hypotension orthostatique

A. Mécanisme.

a) *Faux neurotransmetteur.* — La tyramine, non métabolisée au niveau de l'intestin et du foie, est prise dans les neurones à la place de la dopamine et y est transformée en octopamine qui remplace une partie de la NA; comme, à chaque potentiel d'action, un nombre à peu près identique de vésicules est libéré et que l'octopamine a des effets α et β faibles seulement, de l'hypotension peut survenir (1).

b) *Stimulation récepteurs α_2 -centraux.* — L'augmentation de la NA au niveau central pourrait, par la stimulation des récepteurs α_2 , provoquer de l'hypotension par un mécanisme identique à celui de la clonidine ou de l' α -métyldopa (1).

c) L'augmentation du taux de NA intraneuronal entraîne une diminution de sa synthèse par inhibition de la tyrosinase (= enzyme qui catalyse l'étape limitante de la synthèse des catécholamines à partir de la phénylalanine).

B. *Traitement.*

Dihydroergotamine (Dihydergot®), heptaminol (Hept-A-Myl®).

IMAO + anesthésie

Au début des années 1960, des complications graves et même mortelles ont été décrites pour des patients sous IMAO et soumis à une anesthésie générale. Ces réactions consistaient en des hypotensions importantes après l'injection de barbituriques, des hypertensions à la suite de l'administration de drogues vasoactives, des dépressions respiratoires et hémodynamiques prolongées à la suite de l'administration d'analgésiques morphiniques et finalement une réaction d'hypersensibilité particulière à la mépéridine ou péthidine (Dolantine®, Dolosal®) comprenant excitation, agitation, hypertonie, convulsions et hyperpyrexie.

A la suite de ces complications, une conduite a alors été adoptée, qui voulait que, sauf cas d'urgence (12, 23), tout patient sous IMAO ne pouvait subir une anesthésie générale que s'il était sevré de ses antidépresseurs pendant au moins 14 et préférablement 21 jours. Depuis le début des années 1980, l'utilité de cette attitude est remise en question (9).

A la suite d'études prospectives et rétrospectives réalisées dans divers services d'anesthésiologie et que nous ne rapporterons pas ici de façon détaillée, les auteurs concluent qu'une anesthésie générale peut se réaliser chez des patients sous « traitement chronique » (= au-delà de 3 semaines) par IMAO sans que l'interruption de leur traitement antidépresseur soit nécessaire, moyennant un monitoring adéquat, l'emploi judicieux des anesthésiques (surtout des morphiniques) d'une part, et des drogues vasoactives d'autre part.

Mais il faut insister sur la notion de « traitement chronique ». En effet, en début de traitement par antidépresseurs tricycliques (et IMAO probablement aussi), une tendance à la survenue de troubles du rythme cardiaque à la suite de stimulations catécholaminergiques semble exister. Ainsi, chez des chiens (8) soumis à de l'imipramine pendant 2 semaines, l'association halothane-N₂O-pancuronium provoque des troubles du rythme cardiaque qui vont jusqu'à la fibrillation ventriculaire. Dans une autre étude (22), après 6 semaines de traitement par imipramine, on ne retrouve plus cette tendance à l'arythmogénicité.

L'administration d'éphédrine et de NA (4) à des chiens anesthésiés par enflurane-Fentanyl®-N₂O au courant de l'installation du traitement par IMAO démontre une augmentation de la réponse de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne au cours des deux premières semaines du traitement, puis à la troisième semaine, un retour aux valeurs de départ (pré-IMAO).

Ces différents résultats sont interprétés en postulant (10, 17) qu'au début d'un traitement antidépresseur, le réarrangement au niveau des récepteurs pré- et postsynaptiques serait favorable à la genèse de troubles du rythme cardiaque. La prudence impose dès lors de ne pas (sauf urgence) réaliser des anesthésies générales chez des patients au cours des trois premières semaines de traitement par IMAO (et également par tricycliques) (10, 22).

Disons aussi quelques mots des complications néfastes décrites surtout dans le cas de l'utilisation de mépéridine (Dolosal®) chez des patients sous IMAO (5, 14, 15, 16). Ces réactions sont de deux types :

a) exagération des effets secondaires classiques des morphiniques (coma aréactif, dépression respiratoire, effondrement hémodynamique);

b) phénomène d'hypersensibilité décrit exclusivement avec la mépéridine qui comporte excitation, agitation, hypertonie, convulsions, hyperpyrexie, coma et décès.

Les autres morphiniques peuvent voir une certaine potentiation de leurs effets habituels, mais des réactions d'excitation n'ont pas été décrites pour ces substances.

La potentiation des effets morphiniques classiques est liée à des interférences entre IMAO et métabolisation hépatique des morphiniques. Dans le cas de la mépéridine par exemple, on

a pu démontrer (7) une inhibition d'une N-déméthylation par un mécanisme compétitif. La réaction d'excitation de la mépéridine serait liée à des variations au niveau du SNC des taux en 5HT (21). En effet, chez la souris, il existe une corrélation entre le taux cérébral de 5HT et la toxicité de la mépéridine. Celle-ci serait capable de provoquer une libération massive de 5HT dans certaines situations. D'ailleurs, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la synthèse de la 5HT chez des animaux sous IMAO permet d'éviter cette réaction particulière à la mépéridine (1).

La fréquence des réactions anormales aux morphiniques est difficile à évaluer.

Considérant la gravité des réactions décrites à la suite d'injection de mépéridine, il est tout à fait logique de ne pas utiliser cet analgésique chez des patients sous IMAO. Le morphinique à conseiller semble être la morphine (à commencer avec un quart, voire un cinquième de la dose habituelle) (15).

Le traitement des réactions anormales aux morphiniques est essentiellement symptomatique; si une HTA importante existe, la phentolamine est indiquée : en cas de dépression respiratoire, la naloxone peut être essayée.

L'effet des barbituriques risque d'être accru et prolongé par réduction de leur métabolisation hépatique. Une réduction de la dose semble dès lors indiquée (1, 15).

Chez certains patients sous IMAO, des épisodes d'hypertension artérielle gravissime avec hémorragie méningée ont été non seulement décrits à la suite de l'ingestion de certains aliments, mais également à la suite de l'utilisation de certaines drogues vasoactives (1, 13, 14, 15, 16, 20).

I. *Sympathicomimétiques indirects* (23)

Ces substances exercent leurs effets en provoquant la libération des stocks endogènes en NA. Le mécanisme responsable des réactions hypertensives est identique à ce qui était décrit sous l'effet « fromage » (1, 14, 15).

Les substances incriminées sont l'éphédrine (dont la métabolisation ne fait pas du tout intervenir les MAO), la phénylpropanolamine, le métaraminol (Aramine®), la méphentermine (Wyamine®). Certaines de ces substances peuvent avoir un effet direct, mais elles exercent essentiellement des effets α via la libération de NA endogène. La plupart peuvent être administrées par voie orale ou parentérale et sont utilisées comme hypertenseurs, bronchodilatateurs (« cold remedies ») et vasoconstricteurs nasaux.

Leur emploi est absolument contre-indiqué chez des patients sous IMAO.

II. *Sympathicomimétiques directs*

Les effets des sympathicomimétiques directs : adrénaline, noradrénaline, isoprénaline (Isuprel®) et dobutamine (Dobutrex®) ne sont que faiblement accrus par les IMAO. En effet, ils ne provoquent pas de libération de NA endogène; en plus, l'épuisement de leurs actions se fait essentiellement par le « reuptake » et par une dégradation métabolique via la carboxy-o-méthyl-transférase (COMT) hépatique.

Ces substances présentent une prolongation de la durée de leurs effets (1, 5, 8, 14, 15). Ceci peut être dû à une hypersensibilité au niveau des récepteurs (cf plus haut) ou à la persistance prolongée dans la circulation d'amines provenant de l'action de la COMT sur ces sympathicomimétiques directs. Ces amines présentent encore un certain effet α ou β résiduel et doivent être dégradées par les MAO.

En cas de besoin de drogues vasoactives chez des patients sous IMAO, les amines à action directe sont les plus sûres. Leur emploi doit tout de même se faire avec toutes les précautions nécessaires.

III. *Dopamine (et L-Dopa)*

La dopamine est un sympathicomimétique direct et indirect à la fois (14, 23). Elle exerce une bonne partie de ses effets via la libération de NA endogène; sa dégradation fait intervenir en parties plus ou moins égales les MAO et COMT.

Son emploi est à éviter chez les patients sous IMAO; si son utilisation est vraiment indispensable, on recommande de commencer avec 1/10 de la dose habituelle (23).

IV. Phényléphrine (Neosynéphrine®)

Cette substance possède des effets α -mimétiques dus essentiellement à un mécanisme d'action directe; son effet sympathicomimétique indirect est faible.

La métabolisation se fait en bonne partie par les MAO hépatiques et intestinales; à cause de l'effet de premier passage important, les doses orales sont très importantes par rapport aux doses parentérales.

Son emploi parentéral ne semble pas, à doses faibles, causer de problème particulier chez des patients sous IMAO (10, 15). L'emploi par voie orale est contre-indiqué.

V. Médicaments anti-hypertenseurs

Réserpine, guanéthidine, α -méthyl-dopa sont tous susceptibles de provoquer la libération de NA endogène; ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients sous IMAO (15).

Traitement de l'état hypertensif (1, 15).

On emploiera essentiellement des agents α -lytiques à courte durée d'action (voir demi-vie courte des catécholamines) :

- phentolamine (Regitine®),
- chlorpromazine (Largactil®),
- nitroprussiate soude (Nipride®).

Si des troubles du rythme cardiaque sont associés on préférera des β -bloqueurs (qui doivent toujours être précédés de l'emploi d'un α -bloqueur pour éviter une montée supplémentaire de la pression artérielle à la suite de la perte de la vasodilatation β -périphérique).

Conclusions

A la suite de la lecture attentive des diverses études et de notre expérience clinique, on peut conclure qu'une anesthésie générale peut être réalisée chez des patients sous traitement chronique (plus de 3 semaines d'installation) par IMAO sans que l'interruption de l'antidépresseur soit nécessaire, moyennant, de la part de l'anesthésiste toute une série de précautions en ce qui concerne le monitoring, l'emploi des agents anesthésiques et des drogues vasoactives. Il serait dès lors prudent, lorsqu'un patient est sous traitement par IMAO, que lui-même, son entourage, son médecin traitant ou son psychiatre le fassent clairement savoir à l'anesthésiste qui doit prendre en charge ce patient.

Bibliographie

1. BALDESSARINI, R. J. — Monoamine oxidase (MAO) inhibitors : drugs used in the treatment of disorders of mood, in GOODMAN, GILMANN, *The pharmacological basis of therapeutics*. Ed. MacMillan, London, 1985, 423-432.
2. BANERJEE, S. P., KUNG, L. S., RIGGI, S. J., CHANDA, S. K. — Development of β -adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants. *Nature*, 1977, 268, 455-456.
3. BLACKWELL, B. — Hypertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet*, 1963, II, 849-851.
4. BRAVERMAN, B., IVANKOVICH, A. D., MCCARTHY, R. — The effects of Fentanyl and vasopressors on anesthetized dogs receiving MAO inhibitors. *Anesth. Analg.*, 1984, 63, 192.
5. COCKS, D. P., PASSMORE-ROWE, A. — Dangers of monoamine oxidase inhibitors. *Brit. Med.*, 1962, 2, 1545.
6. CREWS, F. T., SMITH, C. B. — Presynaptic, alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. *Science*, 1978, 202, 322-324.
7. EADE, N. R., RENTON, K. W. — Effects of monoamine oxidase inhibitors of the N-demethylation and hydrolysis of meperidine. *Biochem. Pharmacol.*, 1970, 19, 2243-2250.
8. EDWARDS, R. P., MILLER, R. D., ROIZEN, M. F., HAM, J., WAY, W. L., LAKE, C. R., RODERICK, L. — Cardiac responses to Imipramine and Pancuronium during anesthesia with Halothane or Enflurane. *Anesthesiology*, 1979, 50, 421-425.
9. EL-GANZOURI, A., IVANKOVICH, A. D., BRAVERMAN, B., LAND, P. C. — Should IMAO be discontinued preoperatively? *Anesthesiology*, 1983, 59, A384.
10. EL-GANZOURI, A. R., IVANKOVICH, A. D., BRAVERMAN, B., MCCARTHY, R. — Monoamine oxidase inhibitor : should they be discontinued preoperatively? *Anesth. Analg.*, 1985, 64, 592-596.
11. FOLKS, D. G. — Monoamine oxidase inhibitors : reappraisal of dietary considerations. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1983, 3, 249-252.
12. HANQUET, M., MARÉCHAL, J. — Les dangers de l'anesthésie générale chez les hypertendus traités par médicaments antihypertensives. *Rev. méd. Liège*, 1968, 23, 421-428.
13. HANSTEIN, P. D. — Monoamine oxidase inhibitor interactions, in *Drug interactions*. Lea Febiger, Philadelphia, 1976, 170-179.
14. HORLER, A. R., WYNNE, N. A. — Hypertensive crisis due to Pargyline and Metaraminol. *Brit. Med. J.*, 1965, 2, 460-461.

15. JANOWSKY, E. C., RISCH, S. C., JANOWSKY, D. S. — Monoamine oxidase inhibitors, in SMITH, N. T., MILLER, R. D., CORBASCIO, A. N., *Drug interactions in anesthesia*, chap. 13 : « Psychotropic agents ». Lea Febiger, Philadelphia, 1981, 186-190.
16. JENKINS, L. C., GRAVES, H. B. — Potential hazards of psychoactive drugs in association with anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 1965, 12, 121-128.
17. MICHAELS, I., SERRINS, M., SHIER, N. Q., BARASH, P. G. — Anesthesia for cardiac surgery in patients receiving monoamine oxidase inhibitors. *Anesth. Analg.*, 1984, 63, 1041-1044.
18. NIES, A., ROBINSON, D. S. — Monoamine oxidase inhibitors, in E.S. PAYTEL, Ed., *Handbook of affection disorders*. The Guilford Press, New York, 1982, 246-261.
19. PANDEY, G. N., DAVIS, J. M. — Treatment with antidepressants and down regulation of beta-adrenergic receptors. *Drug Develop. Res.*, 1983, 3, 393-406.
20. PERKS, E. R. — Monoamine oxidase inhibitors. *Anaesthesia*, 1964, 19, 376-386.
21. ROGERS, K. J., THORNTON, J. A. — The interaction between monoamine oxidase inhibitors and narcotic analgesics in mice. *Brit. J. Pharmacol.*, 1969, 36, 470-480.
22. SPISS, C. K., SMITH, C. M., MAZE, M. — Halothane-epinephrine arrhythmias and adrenergic responsiveness after chronic imipramine administration in dogs. *Anesth. Analg.*, 1984, 63, 825-828.
23. WEINER, N., TAYLOR, P. — Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines, in GOODMAN, GILMANN, *The pharmacological basis of therapeutics*. Ed. MacMillan, London, 1985, 145-171.
24. WOLFS, C., SOTTIAUX, T., LAMY, M. — Interruption médicamenteuse préanesthésique : état actuel de la question. *Rev. méd. Liège*, 1981, 36, 185-193.

*
* *

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r L. Blom-Peters, Service d'Anesthésiologie, Centre hospitalier universitaire de Liège, B34, 4000 Sart Tilman, Liège 1.