

Hypersensibilité aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine induite par la MDMA : deux cas cliniques

Hypersensitivity to serotonin reuptake inhibitors induced by MDMA: two clinical cases

ANTONINI D., KOZLOWITZ S. et POINT C.

Service de Psychiatrie, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : La MDMA, connue pour ses effets empathogènes, est utilisée à des fins récréatives et explorée en psychothérapie. Cependant, ses effets à long terme sur le système sérotoninergique et ses interactions pharmacologiques restent mal compris. Cet article examine deux cas cliniques d'interactions entre la MDMA et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Matériel et Méthodes : Deux patientes ayant consommé de la MDMA ont été suivies au CHU Brugmann. Des épisodes d'effets indésirables graves lors de la réintroduction d'ISRS ont été documentés. Les critères de Sternbach et de Hunter pour le syndrome sérotoninergique ont guidé l'analyse diagnostique.

Résultats : Les deux patientes ont présenté des symptômes graves (tremblements, mydriase, déréalisation) après la prise d'ISRS, bien qu'elles aient toléré ces médicaments avant leur consommation de MDMA. Les symptômes ont disparu après l'arrêt des ISRS. Les observations suggèrent une hypersensibilité sérotoninergique causée par une altération durable du système sérotoninergique liée à la MDMA.

Conclusions : La consommation antérieure de MDMA pourrait accroître la sensibilité au traitement par ISRS, entraînant des réactions graves. Ces cas mettent en lumière l'importance d'identifier les antécédents de consommation de MDMA avant de prescrire des ISRS. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre ces interactions et adapter les recommandations cliniques.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 586-589

Doi : 10.30637/2025.25-001

Mots-clés : MDMA (ecstasy), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), syndrome sérotoninergique, hypersensibilité sérotoninergique, interactions pharmacologiques, stress post-traumatique (PTSD), sensibilisation sérotoninergique, critères de Sternbach, critères de Hunter, psychothérapie assistée par la MDMA, effets indésirables, toxicité sérotoninergique, transporteurs de la sérotonine

ABSTRACT

Introduction : MDMA, known for its empathogenic effects, is used recreationally and investigated for psychotherapeutic purposes. However, its long-term effects on the serotonergic system and pharmacological interactions remain poorly understood. This article examines two clinical cases of interactions between MDMA and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

Materials and Methods : Two patients with a history of MDMA use were monitored at CHU Brugmann. Severe adverse effects during SSRI reintroduction were documented. Sternbach and Hunter's criteria for serotonin syndrome guided the diagnostic analysis.

Results : Both patients experienced severe symptoms (tremors, mydriasis, derealization) after initiating SSRIs, despite previous tolerance to these medications prior to MDMA use. Symptoms resolved upon SSRI discontinuation. The findings suggest serotonergic hypersensitivity caused by long-term alterations of the serotonergic system induced by MDMA.

Conclusions : Past MDMA use may increase sensitivity to SSRIs, leading to severe adverse reactions. These cases highlight the importance of identifying MDMA use history before prescribing SSRIs. Further research is necessary to understand these interactions and develop tailored clinical guidelines.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 586-589

Doi : 10.30637/2025.25-001

Keywords : MDMA (ecstasy), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin syndrome, serotonin hypersensitivity, drug interactions, post-traumatic stress disorder (PTSD), serotonin sensitization, Sternbach criteria, Hunter criteria, MDMA-assisted psychotherapy, adverse effects, serotonin toxicity, serotonin transporters

INTRODUCTION

La MDMA (3,4-méthylènedioxy-*N*-méthylamphétamine) est une substance psychoactive très populaire pour ses effets euphorisants et empathogènes, largement répandue depuis les années 1990 sous forme de comprimés (Ecstasy) ou de cristaux. Bien qu'elle soit principalement consommée à des fins récréatives, elle présente des risques pour la santé, incluant une neurotoxicité prouvée^{1,2}. Actuellement, la MDMA fait également l'objet de recherches pour son usage potentiel en psychothérapie, notamment dans le traitement des troubles psychiatriques comme le stress post-traumatique³. Bien que son utilisation reste strictement encadrée et illégale dans la plupart des pays, certains États comme l'Australie ont autorisé son usage dans un cadre clinique sous surveillance stricte⁴.

Cependant, des préoccupations importantes subsistent quant aux effets à long terme de la MDMA, notamment sur le réseau sérotoninergique du cerveau, ainsi que ses interactions pharmacologiques⁵. Si les effets aigus de la combinaison entre la MDMA et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont bien documentés, incluant un risque accru de syndrome sérotoninergique et d'autres complications potentiellement mortelles⁶, les interactions pharmacologiques à long terme de la MDMA restent mal connues.

Cet article se concentre sur cet aspect spécifique en présentant deux cas cliniques illustrant les interactions à long terme entre la MDMA et les ISRS.

CAS CLINIQUES

Les deux cas présentés concernent des femmes ayant consulté volontairement au sein du Département de Psychiatrie du CHU Brugmann. Le consentement des patientes a été obtenu, ainsi que l'accord du Comité d'Éthique, conformément aux principes éthiques en vigueur.

Cas n°1

Une jeune femme de 20 ans se présente en consultation de psychiatrie pour un trouble panique. La patiente est asthmatique, elle a souffert de dépression quatre ans auparavant, traitée à l'époque par Escitalopram. Actuellement elle prend de l'alprazolam 0,25 mg *au besoin*, de la Trazodone 0,125 mg, ainsi que ses traitements pour l'asthme. La patiente n'a pas été récemment exposée à des neuroleptiques.

La patiente rapporte une consommation importante de cannabis et de MDMA quelques mois auparavant, mais n'a consommé aucune de ces substances depuis au moins 50 jours. Un traitement par Sertraline est initié.

Après la deuxième prise de 50 mg, la patiente contacte le psychiatre en urgence en raison de l'apparition de sueurs froides, vertiges, diarrhées, mydriase, déréalisation, palpitations et tremblements de la mâchoire.

On propose alors un changement vers l'Escitalopram (que la patiente avait déjà pris par le passé sans présenter d'effets indésirables) mais les mêmes symptômes se présentent. L'arrêt des ISRS entraîne la disparition complète des anomalies cliniques.

Cas n°2

Une patiente de 16 ans consulte en psychiatrie pour trouble de stress post-traumatique (PTSD). Elle ne présente pas d'antécédents médicaux significatifs, elle rapporte avoir aussi souffert de dépression ; à l'époque elle avait suivi un traitement par Sertraline, avec une bonne réponse. Actuellement, elle prend uniquement une contraception orale et elle n'a pas été récemment exposée à des neuroleptiques ou à d'autres molécules. La patiente est fumeuse et consommatrice de cannabis depuis plusieurs années, et signale une forte consommation d'ecstasy il y a plus de quatre ans, avec une prise allant jusqu'à trois comprimés par jour.

En raison des symptômes invalidants du PTSD, la Sertraline est prescrite à nouveau, basée sur son efficacité antérieure.

La patiente contacte le psychiatre en urgence après la prise du premier comprimé, signalant des effets indésirables sévères tels que nausées, tremblements et mydriase. Elle rapporte que son vécu psychique est similaire à celui ressenti lors de la prise d'ecstasy. Tous les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.

DISCUSSION

Les deux cas cliniques mettent en lumière les interactions pharmacologiques potentiellement dangereuses entre la MDMA et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Les symptômes sévères observés après l'introduction de la Sertraline, persistant après le changement vers l'Escitalopram dans le premier cas, suggèrent une sensibilisation durable du système sérotoninergique causée par la consommation antérieure de MDMA.

La MDMA agit principalement en provoquant une libération massive de sérotonine via l'activation des récepteurs 5-HT, ce qui entraîne une surcharge synaptique du neurotransmetteur. Cette stimulation excessive des circuits sérotoninergiques est suivie d'une déplétion des réserves neuronales, affectant la capacité de récupération du système sérotoninergique à long terme¹. Des études montrent que cette neurotoxicité est exacerbée par l'augmentation du stress oxydatif, l'activation des récepteurs NMDA (récepteur au N-méthyl-D-aspartate) et la perturbation de la neurotransmission glutamatergique². Ces altérations structurelles et fonctionnelles du réseau sérotoninergique pourraient expliquer la sensibilisation accrue aux ISRS, même après une période d'abstinence prolongée. En effet, l'altération des transporteurs de la sérotonine et la diminution des neurones sérotoninergiques observées après une exposition chronique à la MDMA pourraient rendre le système plus vulnérable aux effets des ISRS,

déclenchant des syndromes sérotoninergiques lors de leur réintroduction.

Il est important de souligner que bien que plus de 70 ans se soient écoulés depuis sa première description, le syndrome reste mal compris en termes de terminologie, de caractéristiques cliniques, d'étiologie, de pathophysiologie et de critères diagnostiques, d'autant plus qu'il peut se développer de manière aiguë ou subaiguë, compliquant ainsi le tableau, avec des données montrant une prévalence variable allant de 0,006 % à 25 % en fonction de l'état clinique et des médicaments utilisés⁸.

Cette même incertitude diagnostique est présente pour nos cas cliniques : les symptômes correspondent au diagnostic de syndrome sérotoninergique selon la classification de Sternbach de 1991, mais pas selon celle de Hunter de 2003 (tableau)⁷. De plus, il est possible que certains symptômes n'aient pas été objectivés du fait de l'absence d'évaluation par un médecin au moment de l'apparition des plaintes. On pourrait donc parler d'hypersensibilité sérotoninergique ou de symptomatologie due à la toxicité sérotoninergique à cause de la présence de la triade symptomatique présente dans les deux cas : les anomalies neuromusculaires (tremblements), l'hyperactivité sympathique (mydriase, tachycardie, tachypnée, hyperthermie et diaphorèse) et l'altération de l'état

mental (déréalisation, altération des perceptions)⁹. Sur la base de la présentation clinique, de la chronologie des événements, et du fait que les deux patientes avaient déjà pris des ISRS avant leur consommation de MDMA sans présenter de tels symptômes, et de leur résolution à l'arrêt des ISRS, aucun autre diagnostic différentiel ne semble plausible.

Ces observations suggèrent que la consommation passée de MDMA pourrait avoir des effets durables sur le système sérotoninergique, rendant les patients plus susceptibles de subir des effets indésirables graves lors de la réintroduction d'ISRS.

La littérature présente de nombreuses études qui indiquent que l'utilisation chronique de la MDMA peut entraîner une diminution de la densité des transporteurs de la sérotonine et des altérations de la fonction neuronale qui persistent à long terme^{1,2}. Ceci pourrait expliquer pourquoi des patients ayant un historique de consommation de MDMA présentent des réactions exacerbées aux ISRS, même après une période d'abstinence prolongée. Ce phénomène pourrait être encore plus marqué lorsque les sujets sont encore en période de développement cérébral¹⁰. Aucun impact du sexe biologique sur la réponse à la MDMA et sur son interaction avec les ISRS n'a été trouvé dans la littérature.

TABLEAU

Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique selon Sternbach (1991) et Hunter (2003)⁷.

Critères de Sternbach (1991)	Critères de Hunter (2003)
Survenue de 3 symptômes parmi les suivants lors d'une mise en route ou de l'augmentation posologique d'un traitement sérotoninergique : • Troubles du comportement (confusion ou hypomanie) • Agitation • Myoclonies • Hyperréflexie • Hypersudation • Frissons • Tremblements • Diarrhée • Incoordination • Fièvre Élimination d'une autre étiologie en particulier infectieuse ou métabolique Pas de traitement neuroleptique mis en route ou majoré avant l'apparition des symptômes	Diagnostic de syndrome sérotoninergique en présence d'un agent sérotoninergique et de l'un des critères suivants : • Clonus spontané • Clonus inductible et agitation ou diaphorèse • Clonus oculaire et agitation ou diaphorèse • Tremor et hyperréflexie • Hypertonie musculaire et température > 38 ° et clonus oculaire ou inductible

CONCLUSION

- La prise de MDMA est contre-indiquée en cas de traitement par ISRS en cours compte tenu du risque augmenté de syndrome sérotoninergique ;
- Une évaluation approfondie des antécédents de consommation de substances psychoactives, y compris de MDMA, devrait être systématique avant l'initiation d'un traitement par ISRS ;
- Un suivi rapproché lors de l'initiation des ISRS chez les patients ayant des antécédents de consommation de MDMA est recommandé ;
- En cas de suspicion d'hypersensibilité sérotoninergique, l'introduction des ISRS pourrait être réalisée de manière ultra-progressive avec des doses initiales plus faibles que celles habituellement prescrites ;
- Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et pour développer des lignes directrices de traitement adaptées pour les patients ayant un historique de consommation de MDMA.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Mustafa NS, Mohamad N. MDMA and the Brain: A Short Review on the Role of Neurotransmitters in the Cause of Neurotoxicity. *Basic Clin Neurosci J* [Internet]. 30 nov 2019 [cité 8 sept 2024]; Disponible sur: <http://bcn.iums.ac.ir/article-1-1295-en.html>
2. Zimmermann J, Zölch N, Coray R, Bavato F, Friedli N, Baumgartner MR *et al.* Chronic 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Use Is Related to Glutamate and GABA Concentrations in the Striatum But Not the Anterior Cingulate Cortex. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2023;26(6):438-50.
3. Mitchell JM, Ot'alora G. M, Van Der Kolk B, Shannon S, Bogenschutz M, Gelfand Y, *et al.* MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2473-80.
4. Haridy R. Australia to prescribe MDMA and psilocybin for PTSD and depression in world first. *Nature.* 2023;619(7969):227-8.
5. Ricaurte GA, McCann UD. Assessing long-term effects of MDMA (Ecstasy). *The Lancet.* 2001;358(9296):1831-2.
6. Dobry Y, Rice T, Sher L. Ecstasy use and serotonin syndrome: a neglected danger to adolescents and young adults prescribed selective serotonin reuptake inhibitors. *International Journal of Adolescent Medicine and Health.* 2013;25(3):193-9.
7. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003;96(9):635-42.
8. Prakash S, Shah CS, Prakash A. Serotonin syndrome controversies: A need for consensus. *World J Crit Care Med* [Internet]. 9 juin 2024 [cité 8 sept 2024];13(2). Disponible sur : <https://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v13/i2/94707.htm>
9. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *IJMS.* 2019;20(9):2288.
10. Klomp A, Den Hollander B, De Bruin K, Booij J, Reneman L. The Effects of Ecstasy (MDMA) on Brain Serotonin Transporters Are Dependent on Age-of-First Exposure in Recreational Users and Animals. *Sensi SL, éditeur. PLoS ONE.* 2012;7(10):e47524.

Travail reçu le 11 janvier 2025 ; accepté dans sa version définitive le 16 mars 2025.

AUTEUR CORRESPONDANT :

D. ANTONINI

E-mail : antoninidamiano@gmail.com