

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTEVA-TRYPTOPHAN

L-tryptophane

**Comprimés de 500 mg et 1 g
Capsules de 500 mg**

Médicament d'appoint dans le traitement des troubles affectifs

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 09 mai 2016

Numéro de contrôle : 194017

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-TRYPTOPHAN

L-tryptophane

**Comprimés de 500 mg et 1 g
Capsules de 500 mg**

Médicament d'appoint dans le traitement des troubles affectifs

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'emploi du L-tryptophane dans le traitement des troubles affectifs trouve sa justification dans des observations cliniques vieilles de plus de 20 ans, à savoir que le L-tryptophane augmente la synthèse de la 5-HT (sérotonine) dans le système nerveux central de l'être humain. Des essais cliniques ont montré que l'administration orale de L-tryptophane chez l'homme entraîne une augmentation importante des concentrations du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindol acétique (5-HIAA), dans le liquide céphalo-rachidien lombaire, ce qui témoigne d'une augmentation du taux de renouvellement de la sérotonine dans le SNC.

Le L-tryptophane est l'un des huit acides aminés essentiels. Les besoins quotidiens minimaux seraient de 0,25 g chez l'homme et de 0,15 g chez la femme. Cet acide aminé se retrouve dans les hydrolysats de la plupart des protéines; le régime alimentaire occidental moyen en fournit de 1 à 3 grammes par jour. Le L-tryptophane est métabolisé par deux voies majeures, la première menant à la sérotonine et la seconde à l'acide nicotinique. Environ 98 % du L-tryptophane alimentaire est métabolisé en acide nicotinique, tandis qu'une toute petite quantité seulement est métabolisée en sérotonine par l'intermédiaire du 5-hydroxytryptophane (5-HTP). L'enzyme à l'œuvre dans cette étape, la tryptophane-hydroxylase, est celle qui limite la synthèse de la sérotonine et n'est normalement saturée qu'à moitié. Dans le SNC, la sérotonine est métabolisée en 5-HIAA par la monoamine-oxydase.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le L-tryptophane est un médicament d'appoint efficace chez les patients qui reçoivent des antidépresseurs pour le traitement de troubles dépressifs (troubles bipolaires). Dans certains cas, l'administration de L-tryptophane en association avec du lithium produit un effet adjuvant chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire qui ont des épisodes de manie ou de dépression, et chez lesquels le lithium employé seul ou en concomitance avec des neuroleptiques ou des antidépresseurs tricycliques a peu ou pas d'effet. Certaines observations cliniques suggèrent que l'association de L-tryptophane et de lithium permettrait d'éviter d'avoir à administrer des doses plus élevées et donc plus toxiques de lithium pour maîtriser les épisodes de manie aiguë.

CONTRE-INDICATIONS

Le L-tryptophane est contre-indiqué chez les patients qui présentent une sensibilité connue à cet agent ou à toute autre substance entrant dans la composition de la préparation.

MISES EN GARDE

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Le L-tryptophane n'est pas recommandé chez les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO, y compris le linézolide et le bleu de méthylène) ou chez les patients ayant pris des IMAO au cours des 14 derniers jours. La prise concomitante d'IMAO et de tryptophane a été associée à des problèmes neurologiques et comportementaux tels que la désorientation, la confusion, l'amnésie, le délire, l'agitation, des signes hypomaniaques, l'ataxie, la myoclonie, l'hyperréflexie, des frissons, l'oscillation oculaire et le signe de Babinski (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Syndrome sérotoninergique : De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients prenant le L-tryptophane et des médicaments sérotoninergiques en concomitance. La prudence est de mise, particulièrement au début du traitement et au moment des ajustements posologiques, lorsque TEVA-TRYPTOPHAN est prescrit en même temps que des médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ainsi que des antidépresseurs tricycliques (ATC) et d'autres médicaments sérotoninergiques (p. ex. lithium, triptans, IMAO). Si le patient présente une combinaison de symptômes pouvant inclure l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, une instabilité du système nerveux autonome pouvant être accompagnée de brusques changements quant aux signes vitaux et des modifications de l'état mental (y compris la confusion, l'irritabilité, l'agitation extrême pouvant aller jusqu'au délire et le coma), la prise du médicament doit être interrompue et un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Réactions allergiques : Des cas de réactions d'hypersensibilité (p. ex. myalgie, œdème, prurit, éruptions cutanées, urticaire et respiration sifflante) ont été signalés chez des patients prenant du L-tryptophane. Les patients doivent être informés de consulter leur médecin s'ils présentent un de ces signes ou symptômes.

Les patients présentant l'une ou l'autre des affections mentionnées ci-dessous ne devraient pas recevoir de L-tryptophane ou devraient être surveillés de près si l'on décide de prescrire le médicament.

Cancer de la vessie : Afin de réduire le risque de cancer de la vessie, il peut être recommandé d'administrer des suppléments de vitamine B₆ si les doses de L-tryptophane sont plusieurs fois supérieures aux doses consommées normalement sous forme de protéines alimentaires. Une augmentation du nombre de cas de cancer de la vessie a été observée chez des animaux de laboratoire auxquels on a implanté des pastilles contenant l'un ou l'autre des sept métabolites du tryptophane formés par la tryptophane-pyrrolase. Les métabolites actifs comprenaient la

cynurénine, la 3-hydroxycynurénine, l'acide 3-hydroxyanthranilique et l'acide xanthurénique, mais non le tryptophane. La vitamine B₆, a-t-on signalé, corrige le métabolisme du L-tryptophane et ramène les taux de métabolites à des valeurs normales. Aucun cas de cancer occasionné par le L-tryptophane n'a été observé chez le rat ou la souris lors d'une importante étude menée par le National Cancer Institute. Une augmentation des taux urinaires de métabolites du L-tryptophane a été observée chez des patients atteints d'un cancer de la vessie, par comparaison avec des groupes témoins, de même que chez des patients dont le cancer récidive, par comparaison avec ceux chez qui il ne récidive pas, et enfin chez des patients prenant des contraceptifs oraux ou des hormones.

Diabète : En raison, peut-être, de son affinité pour l'insuline, l'acide xanthurénique — dont le taux augmente avec la surcharge en L-tryptophane — possède une action diabétogène chez l'animal, phénomène qui devrait inciter à la prudence si on emploie le tryptophane chez des patients ayant des antécédents familiaux de diabète.

Achlorhydrie/malabsorption : Chez les ruminants, l'administration orale de L-tryptophane cause un œdème pulmonaire et de l'emphysème, en raison de sa conversion bactérienne en scatole (3-méthylindole). Ce phénomène n'est généralement pas une source d'inquiétude chez l'homme, sauf dans les cas où, en raison d'affections telles que l'achlorhydrie, les voies digestives hautes contiennent des bactéries, ou encore lorsque le L-tryptophane atteint les populations bactériennes des voies digestives basses pour cause de malabsorption.

Formation de cataractes : D'après les données provenant d'études menées chez l'animal, la photo-oxydation du L-tryptophane et de certains de ses métabolites, comme la cynurénine, pourrait entraîner la formation de cataractes. Bien qu'il n'existe aucune preuve de cet effet chez l'homme, l'administration de L-tryptophane risque de produire une augmentation des concentrations cristalliniennes de tryptophane et de cynurénine, ce qui pourrait augmenter le risque de formation de cataractes, en particulier en cas d'exposition aux rayons ultra-violet.

PRÉCAUTIONS

Système nerveux : Les patients doivent être informés de ne pas conduire un véhicule, faire fonctionner une machine, ni prendre part à une activité exigeant de la vigilance, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient persuadés de pouvoir accomplir ces tâches en toute sécurité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des interactions médicamenteuses entre le tryptophane et d'autres médicaments agissant sur le SNC ont été signalées. Plusieurs effets indésirables ont été signalés par suite de l'administration de tryptophane en association avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Les effets secondaires les plus fréquents causés par cette association médicamenteuse sont les étourdissements, les nausées et les céphalées. Les effets secondaires suivants ont été signalés chez des patients ayant reçu des doses de tryptophane de 20 à 50 mg/kg en association avec un IMAO : intoxication de type éthylique, somnolence, hyperréflexivité et clonus. Des comptes rendus isolés font état de certains effets indésirables causés par cette association médicamenteuse. Il s'agit notamment du comportement hypomaniaque, de l'oscillation oculaire, de l'ataxie et de la myoclonie. Certaines de ces réactions ressemblent au syndrome sérotoninergique observé chez

les animaux de laboratoire, lequel comprend des tremblements, une hypertonie, la myoclonie et l'hyperactivité. Ces symptômes disparaissent peu après l'arrêt de l'administration du tryptophane et aucun effet nuisible à long terme n'a été signalé.

Les effets secondaires ci-après ont été observés par suite de l'administration concomitante de tryptophane et de fluoxétine, mais ils ont disparu une fois que le traitement eut pris fin. Employé seul, aucun des deux médicaments n'a causé de tels effets secondaires : agitation, nervosité, faible concentration, nausées, diarrhée et aggravation d'un trouble obsessionnel compulsif.

Les patients qui prennent des doses élevées de L-tryptophane ne doivent pas être carencés en protéines, sans quoi un déséquilibre des acides aminés peut survenir.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'administration de doses de L-tryptophane inférieures à 5 g/jour peut causer une sécheresse de la bouche et de la somnolence. Des cas de nausées, d'anorexie, d'étourdissements et de céphalées ont été signalés avec la prise de doses plus élevées (9 à 12 g/jour).

Les effets secondaires disparaissent avec la poursuite du traitement et, dans la plupart des cas, seuls de légers étourdissements persistent.

Des cas de désinhibition sexuelle ont été signalés chez certains patients souffrant de troubles émotionnels.

L'administration de L-tryptophane en association avec le lithium peut accentuer certains des effets secondaires associés au traitement par le lithium en potentialisant l'effet de ce dernier (nausées, vomissements, éruptions cutanées, psoriasis, alopecie).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Compte tenu de la toxicité décrite précédemment, les symptômes de surdosage comprennent des vomissements et pourraient s'accompagner de symptômes du syndrome sérotoninergique. La prise en charge du surdosage consiste en l'administration d'un traitement symptomatique accompagné d'une surveillance étroite de la victime et du soutien des fonctions vitales au besoin.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

D'après les comptes rendus cliniques sur l'emploi du L-tryptophane comme médicament d'appoint dans le traitement des troubles affectifs, la dose la plus efficace est de 8 à 12 g/jour. L'administration de doses plus faibles serait efficace, signale-t-on, si le L-tryptophane est employé en association avec d'autres antidépresseurs. Il se peut que certains patients ne tolèrent

pas la dose de 12 g/jour mais qu'ils puissent bénéficier quand même du médicament si la dose est réduite à 8 g/jour.

Le traitement peut être amorcé à la posologie de 12 g de L-tryptophane par jour, administrés en 3 ou 4 doses fractionnées également. On recommande d'administrer le produit à l'heure des repas ou avec une collation, afin de réduire le risque de nausées. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose et la fréquence de l'administration en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

Populations particulières et états pathologiques

Un petit nombre de patients souffrant du trouble bipolaire sont particulièrement sensibles au L-tryptophane et ne peuvent tolérer des doses supérieures à 1 ou 2 g/jour. Comme le L-tryptophane peut accroître l'efficacité de certains médicaments, on recommande de surveiller les patients qui suivent un traitement concomitant, car il pourrait être possible de réduire la dose de ces agents.

L'emploi du L-tryptophane en association avec le lithium dans le traitement aigu de la manie potentialise certains des effets secondaires de ce dernier, comme les nausées et les vomissements. Il est donc souvent nécessaire de réduire les doses de lithium, en particulier lorsqu'elles dépassent 900 à 1200 mg/jour. Dans le cas des patients qui reçoivent du lithium sur une base chronique pour le traitement de la psychose maniaco-dépressive, l'ajout de L-tryptophane au schéma thérapeutique peut entraîner une augmentation des effets secondaires commandant une réduction de la dose de lithium. En effet, le L-tryptophane tend à provoquer une augmentation des concentrations de lithium chez ces patients, d'où l'importance de surveiller attentivement la lithémie pendant au moins deux semaines après le début du traitement par le L-tryptophane.

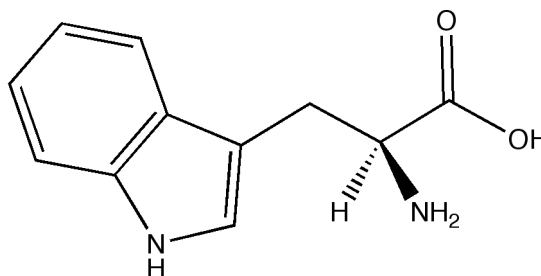
Une augmentation de la sédation peut se produire lorsqu'on administre le L-tryptophane en association avec certains neuroleptiques ou antidépresseurs sédatifs.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : L-tryptophane (USP)

Dénomination systématique : Acide (S)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propionique

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{11}H_{12}N_2O_2$

Masse moléculaire : 204,23

Description : Cristaux ou poudre cristalline de couleur blanche à jaunâtre au goût légèrement amer. Soluble dans l'eau (11,4 g/L), légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et dans l'éther. Soluble dans l'alcool chaud et dans les solutions acides ou alcalines diluées. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est de 5,5 à 7,0.

Composition

Capsules de 500 mg :

- * L-tryptophane
- * stéarate de magnésium
- * talc.

Comprimés de 500 mg et 1 g :

- * L-tryptophane
- * croscarmellose sodique
- * méthylcellulose
- * Opaspray blanc
- * phosphate de calcium
- * solution de cire (cire blanche, cire de carnauba)
- * solution de la pellicule d'enrobage (contient : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monoglycéride acétylé, povidone), stéarate de magnésium.

Conservation : Conserver à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Capsules TEVA-TRYPTOPHAN à 500 mg : Une capsule de gélatine dure opaque de couleur blanche et de format n° 00 portant la marque « **ALTI500** » sur la coiffe et le corps contient : 500 mg de L-tryptophane, USP. Flacons de 100 et 250 capsules.

Comprimés TEVA-TRYPTOPHAN à 500 mg : Un comprimé pelliculé blanc de forme ovale portant en relief les marques « **ALTIMED** » d'un côté et « **500 mg** » de l'autre contient : 500 mg de L-tryptophane, USP. Flacons de 100 et 250 comprimés.

Comprimés TEVA-TRYPTOPHAN à 1 g : Un comprimé pelliculé blanc de forme ovale portant en relief les marques « **ALTI-TRYP** » sur le dessus et « **1g** » en dessous contient : 1 g de L-tryptophane, USP. Flacons de 100 et 250 comprimés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pour de meilleurs résultats, prendre TEVA-TRYPTOPHAN avec un repas ou une collation faible en protéines et riche en glucides.

TOXICOLOGIE

Chez l'animal, la toxicité causée par l'administration parentérale de tryptophane ou d'autres acides aminés est attribuée à l'empoisonnement par l'ammoniaque. Chez le lapin, on observe des altérations histopathologiques des tubes rénaux et, lorsque le composé est administré en grandes quantités avec un régime alimentaire faible en protéines, les animaux meurent en quelques jours. Il provoque une hypoglycémie grave qui, dans le cas de l'isomère *l* n'est pas soutenue, puisque les animaux meurent dans un état d'hypoglycémie. L'administration de doses toxiques de L-tryptophane cause également une glycosurie marquée et une déplétion du glycogène hépatique et du glycogène des muscles squelettiques. Certains métabolites du L-tryptophane causent des leucémies ou des lymphomes expérimentaux. Chez le rat, la DL_{50} du L-tryptophane est de 1,6 g/kg.

En raison d'anciennes données établissant un lien chez le rat entre les tumeurs de la vessie et certaines amines aromatiques et le L-tryptophane, le pouvoir carcinogène de cet acide aminé a été réexaminé. En général, les expériences destinées à provoquer une tumeur de la vessie par l'administration orale ou sous-cutanée de L-tryptophane ou de ses métabolites ont donné des résultats négatifs. L'administration prolongée de doses importantes de suppléments de L-tryptophane chez des rats et des souris des deux sexes n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative du nombre de néoplasmes par rapport à celui qu'on a observé chez les animaux témoins dans les tests effectués pour le compte du National Cancer Institute (Bethesda, MD). Chez les souches d'animaux utilisées, les essais biologiques portant sur le L-tryptophane n'ont pas mis de pouvoir carcinogène en évidence. Nulle activité carcinogène intrinsèque du L-tryptophane ou de ses métabolites testés n'a été observée. Par contre, certains comptes rendus font état d'une potentialisation ou d'une inhibition de l'activité carcinogène d'un certain nombre de carcinogènes connus.

Le L-tryptophane, a-t-on montré, cause une hyperglycémie et inhibe la néoglucogenèse chez le rat et chez l'homme, et il favorise la lipogenèse chez le rat, que l'animal soit à jeun ou non. Le métabolisme du L-tryptophane peut être altéré chez les patients atteints de sclérodémie, aussi des études ont-elles été menées dans le but de découvrir s'il existe une relation entre le tryptophane et la sclérodémie. L'administration sous-cutanée de fortes doses de sérotonine pendant 30 jours ou plus provoque chez le rat des lésions semblables à celles de la sclérodémie. Il est concevable que l'apparition d'une lésion sclérodémique puisse être déclenchée par divers facteurs, entre autres par des concentrations élevées de cynurénine ou de métabolites de cet acide aminé, ou encore de sérotonine.

RÉFÉRENCES

1. Beitman B.D., Dunner D.L., L-Tryptophan in the Maintenance Treatment of Bipolar II Manic-Depressive Illness. *Am J Psychiatry*, 1982; 139: 1498-1499.
2. Boman B. L-Tryptophan: A Rational Anti-Depressant and a Natural Hypnotic? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1988; 22: 84-97.
3. Brewerton T.D., Reus V.I., Lithium Carbonate and L-Tryptophan in the Treatment of Bipolar and Schizoaffective Disorders. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 757-760.
4. Bryan G.T. The Role of Urinary Tryptophan Metabolites in the Etiology of Bladder Cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1971; 24: 841-847.
5. Chouinard G. Tryptophan and its Role in the Step-Care Approach to the Treatment of Affective Disorders. *The Canadian Review of Affective Disorders* 1991; 1 (2): 1-8.
6. Chouinard G., Jones B.D., Young S.N. and Annable L. Potentiation of Lithium by Tryptophan in a Patient with Bipolar Illness. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 719-720.
7. Chouinard G. and Annable L. A Controlled Clinical Trial of L-Tryptophan in Acute Mania. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 546-557.
8. Domino E.F. Pharmacokinetics of Oral Tryptophan in Drug-Free Psychiatric Patients. In: Gottschalk L.A., Merlis S., eds. *Pharmacokinetics of Psychoactive Drugs*. New York Spectrum Publications 1976; 117-126.
9. Hedaya R.J. Pharmacokinetic Factors in the Clinical Use of Tryptophan. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4; 6: 347-348.
10. Kennedy S.H., Bradwejn J., Joffe R.T. and Kusalic M. Practical Issues in Managing Bipolar Depression. *Int Clin Psychopharmacology* 1991; 6: 53-72.
11. Lowry F. Tryptophan might bolster Lithium's effect. *The Medical Post*, May 14, 1985; 36.
12. Moller S.E., Kirk L. and Fremming K.H. Plasma Amino Acids as an Index for Subgroups in Manic Depressive Psychosis: Correlation to Effect of Tryptophan. *Psychopharmacology* 1976; 49: 205-213.
13. Price J.M., Thornton M.J. and Mueller L.M. Tryptophan Metabolism in Women Using Steroid Hormones for Ovulation Control. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1967; 20: 452-456.
14. Primeau F. and Chouinard G. Step-Care Approach in the Treatment of Bipolar Affective Illness (unpublished).

15. Young S.N. The Clinical Psychopharmacology of Tryptophan. *Nutrition and the Brain* 1986; 7: 49-88.