

Evaluation de l'activité clinique de la fluoxétine (Prozac®) selon « les étoiles de Liège »

par Marc ANSSEAU*, Michel BATAILLE, Daniël BOBON,
Jean-Luc CERFONTAINE, Gérard CHARLES, Francis COUTEAUX,
Stéphane DIRICQ, Jacques FRAIPONT,
Pierre GERNAY et Benoît TROISFONTAINES

ABSTRACT

Assessment of the clinical activity of fluoxetine (Prozac®) according to a « Liege-stars » model

Ten psychiatrists have independently rated the clinical profile of fluoxetine (Prozac®) at the daily dose of 20 mg according to a « Liege-stars » model comprising three parameters of therapeutic activity (antidepressant, psychostimulant and anxiolytic) and three parameters of side-effects (anticholinergic, sedative and hypotensive). Each parameter, graduated from 0 to 5 (no, very weak, weak, moderate, potent, very potent effect) was rated by each investigator according to his personal experience with at least 10 patients.

Mean ratings given to fluoxetine show a moderate antidepressant effect, equal to amitriptyline (Rédomex®, Tryptizol®) 75 mg/d, clomipramine (Anafranil®) 75 mg/d and nialamid (Niamid®) 100 mg/d, weak psychostimulating and anxiolytic effects, a very weak sedative effect and a lack of anticholinergic and hypotensive effects. Digestive side-effects of moderate intensity were also noted as well as a very weak anorexia.

The important variability between investigators in the rating of the clinical profile of fluoxetine suggests that more experience is needed in order to define better its physiognomy [(Acta psychiat. belg., 88, 127-137 (1988)].

Key words: antidepressants, fluoxetine.

* Unité de Psychiatrie, Service de Neuropsychiatrie (Prof. G. Franck); Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine universitaire du Sart Tilman (B35), 4000 Liège 1.

Introduction

L'abord thérapeutique de la dépression n'est guère aisé et il est particulièrement difficile pour le non-spécialiste de choisir le médicament antidépresseur adapté à son patient déprimé. En effet, les antidépresseurs commercialisés en Belgique comprennent actuellement 26 molécules correspondant à 30 noms commerciaux et leur nombre s'accroît régulièrement. En dehors des produits « classiques » que sont les tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de molécules nouvelles souvent difficiles à situer en ce qui concerne leur activité ou leur tolérance (Ansseau, 1987).

Les différents antidépresseurs peuvent être classés selon trois modalités : 1° leur structure chimique ; 2° leur mode d'action biochimique supposé ; 3° leur spectre thérapeutique.

La *classification chimique* a peu d'intérêt pour le médecin, hormis l'opposition classique entre antidépresseurs tricycliques et IMAO. La connaissance de l'appartenance chimique d'un antidépresseur à l'un de ces deux groupes informe sur la nature des éventuels effets indésirables. Par contre, il n'existe pas de relation claire entre la structure chimique et le spectre thérapeutique. De même, les mécanismes d'action biochimique supposés responsables de l'activité antidépressive varient largement entre les différents antidépresseurs tricycliques.

Sur le plan *biochimique*, il est classique d'opposer les tricycliques inhibant le recaptage présynaptique des monoamines (noradrénaline et sérotonine) et les IMAO s'opposant au catabolisme des monoamines. Les dérivés tricycliques aminés tertiaires (imipramine, clomipramine, amitriptyline, doxépine) inhibent préférentiellement le recaptage de la sérotonine tandis que les amines secondaires (désipramine, nortriptyline, protriptyline) inhibent préférentiellement le recaptage de la noradrénaline. L'intérêt clinique de cette classification biochimique reste cependant limité dans la mesure où il n'existe pas de corrélation évidente entre la symptomatologie clinique et une anomalie biochimique spécifique et qu'aucun examen biologique simple ne permet actuellement de différencier les divers types biochimiques de dépression.

La *classification thérapeutique* des antidépresseurs paraît la plus utile pour le médecin praticien. La propriété thérapeutique essentielle d'un antidépresseur est de corriger l'humeur déprimée. Cependant, les antidépresseurs n'agissent pas exclusivement sur l'humeur mais peuvent posséder une activité associée sur des symptômes non spécifiques de la dépression : l'anxiété et l'inhibition. Ces propriétés anxiolytiques

ou psychostimulantes se manifestent parfois dès les premiers jours de traitement et peuvent procurer une amélioration symptomatique initiale partielle indépendante de l'activité antidépressive. Dans cette optique, une distinction s'est progressivement dégagée entre :

a) les antidépresseurs psychostimulants (également appelés psychotoniques ou désinhibiteurs), agissant préférentiellement sur l'inhibition dépressive ;

b) les antidépresseurs anxiolytiques (ou sédatifs), apaisant l'anxiété dépressive (Zarifian et Loo, 1982).

Dans ce domaine, les informations dont dispose le médecin sont souvent soit trop limitées pour être utiles, soit trop complexes pour être interprétées dans la réalité clinique. C'est dans ce contexte qu'ont été développés différents systèmes de représentation graphique de l'activité clinique des antidépresseurs. En effet, la représentation graphique constitue manifestement la façon la plus claire, la plus simple et la plus parlante de fournir une information. Elle impose cependant de simplifier le message et de restreindre l'information à son contenu essentiel.

Dans ce contexte, nous avons appliqué aux antidépresseurs (Ansseau *et al.*, 1985) un modèle en « étoile » introduit par l'Ecole de Liège pour les neuroleptiques (Bobon *et al.*, 1966) et les benzodiazépines (Ansseau et Diricq, 1979 ; Ansseau, 1986).

Nous avons défini trois paramètres d'action thérapeutique :

a) *l'humeur déprimée* (incluant la tristesse et la diminution de l'élan vital) ;

b) *le ralentissement psychomoteur* ;

c) *l'anxiété*.

Ces trois paramètres ont été dénommés respectivement : antidépressif (ADP), psychostimulant (PST) et anxiolytique (ANX).

Nous avons également défini trois paramètres d'effets indésirables :

a) *les effets anticholinergiques* (sécheresse de bouche, constipation...) (ACH) ;

b) *l'effet sédatif* (SED) ;

c) *l'effet hypotensif* (HYP).

Chaque paramètre a été gradué de 0 à 5 selon le même principe que pour les neuroleptiques et les benzodiazépines (fig. 1).

Cette évaluation a été réalisée par rapport à des substances de référence (cotées 5). Pour les effets thérapeutiques, elles ont été l'iproniazide

(Marsilid®), 75 mg/j, pour le paramètre antidépresseur, la métamphétamine (Pervitin®), 15 mg/j, pour le paramètre psychotonique et le diazepam (Valium®), 20 mg/j, pour le paramètre anxiolytique. En ce qui concerne les effets indésirables, l'atropine, 0,75 mg/j, a servi de substance de référence pour les effets anticholinergiques, le phénobarbital 200 mg/j, pour l'effet sédatif et l'iproniazide (Marsilid®), 75 mg/j, pour l'effet hypotensif.

Des effets indésirables particuliers ont pu être mentionnés nommément à côté de la figure et cotés de 0 à 5 selon leur importance et leur fréquence.

Ce type de représentation nous paraît posséder un maximum d'avantages : les paramètres sont clairement définis et opérationnels ; le modèle

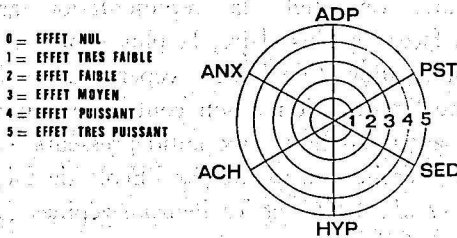


FIG. 1. — Modèle en « étoile » destiné à l'évaluation de l'activité clinique des antidépresseurs selon 6 paramètres : antidépresseur (ADP), psychostimulant (PST), anxiolytique (ANX), anticholinergique (ACH), sédatif (SED) et hypotensif (HYP).

graphique est particulièrement simple et clair, avec une échelle de 0 à 5 lisible sur le graphique ; trois types d'effets indésirables sont cotés séparément ; la dose représentée est précisée ; la représentation se fait par comparaison à des substances de référence (fig. 2).

Cette évaluation, réalisée de façon indépendante par 11 psychiatres spécialisés en psychopharmacologie, a mis en évidence une excellente concordance entre les notes attribuées par les différents cliniciens aux antidépresseurs classiques (Ansseau *et al.*, 1985 : fig. 2). Par contre, pour les antidépresseurs plus récents, à la structure chimique différente des tricycliques, les divergences étaient plus nettes, reflétant peut-être un profil plus atypique ou plus variable de ces nouveaux produits.

Dans ce cadre, le but de cette étude était d'établir selon la même méthodologie la physionomie clinique de la fluoxétine (Prozac®) à la dose journalière de 20 mg. La fluoxétine appartient aux antidépresseurs dits « de seconde génération », possédant une formule chimique originale non

Première partie.

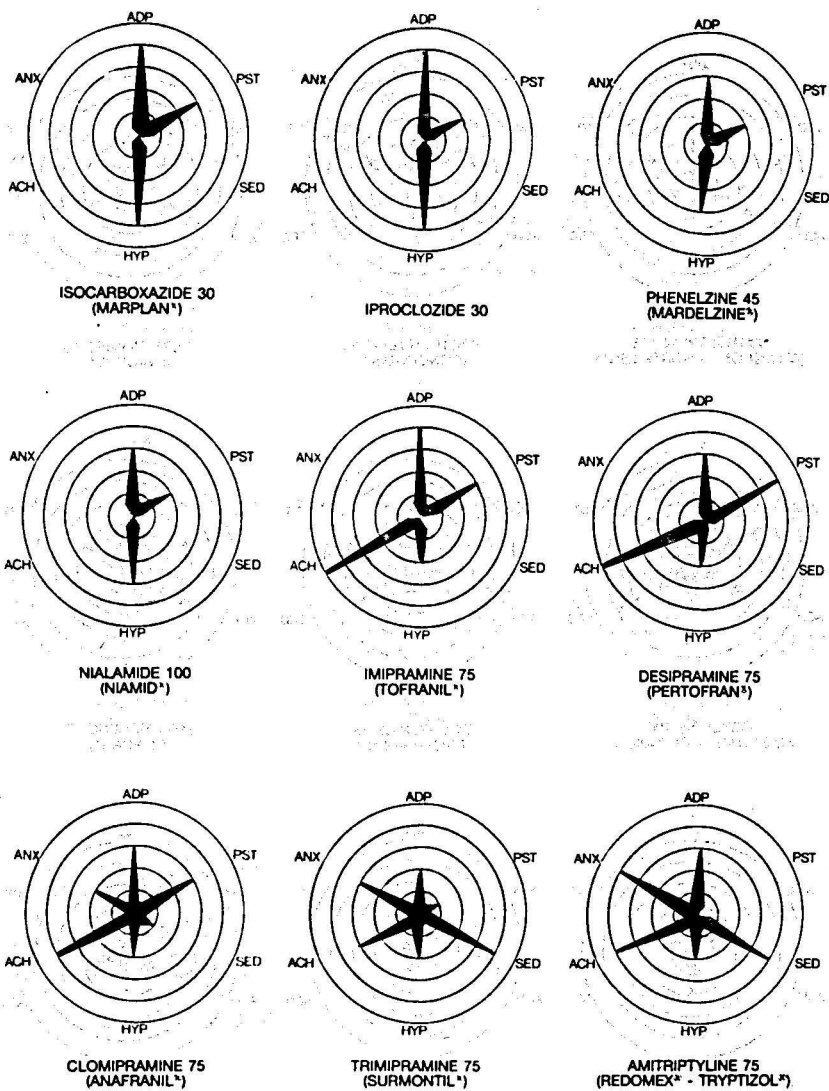
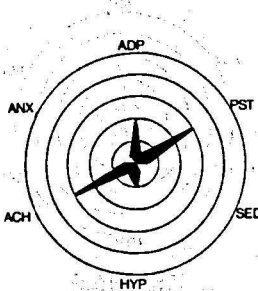
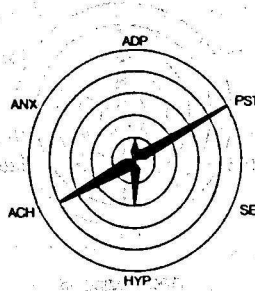


FIG. 2. — Modèle en « étoile » de l'activité clinique des antidépresseurs commercialisés en Belgique selon 6 paramètres : antidépresseur (ADP), psychostimulant (PST), anxiolytique (ANX), anticholinergique (ACH), sédatif (SED) et hypotensif (HYP).

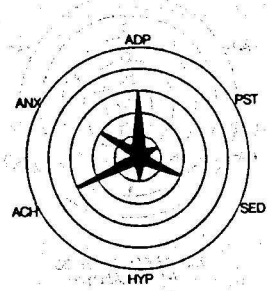
Deuxième partie.



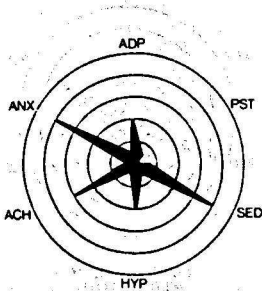
NORTRIPTYLIN 75
(ALLEGRON[®] - NORTRILEN[®])



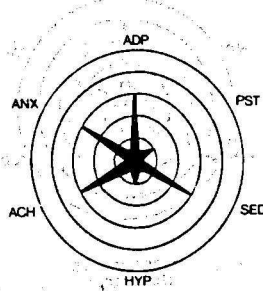
PROTRIPTYLINE 20
(CONCORDIN[®])



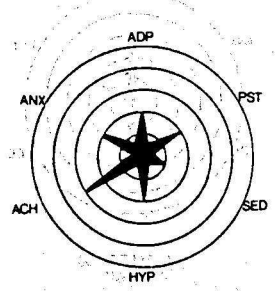
BUTRIPTYLIN 75
(EVADYNE[®])



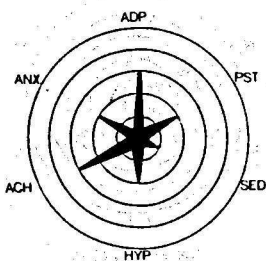
DOXEPINE 100
(SINEQUAN[®] - QUITAXON[®])



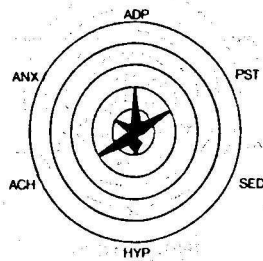
DOLUSEPINE 75
(PROTHIADEN[®])



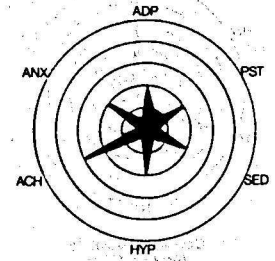
MELITRACENE 75
(DIXERAN[®])



DIBENZEPINE 240
(NOVERIL TR[®])

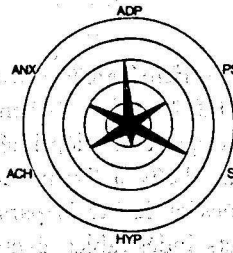


QUINUPRAMINE 7.5
(KEVOPRIL[®])

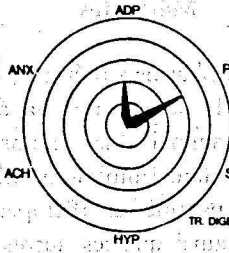


LOFEPRAMINE 210
(TYMELYT[®])

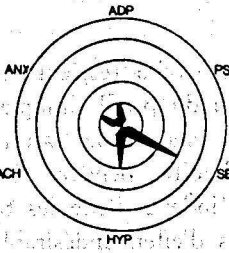
Troisième partie.



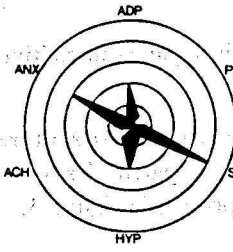
MAPROTILINE 75
(LUDIOMIL[®])



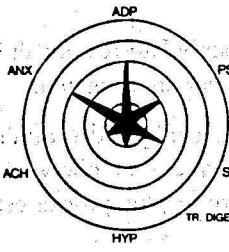
VILOXAZINE 200
(VIVALAN[®])



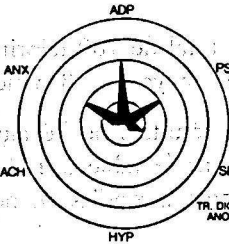
MIANSERINE 60
(LERIVON[®] - SERELAN[®])



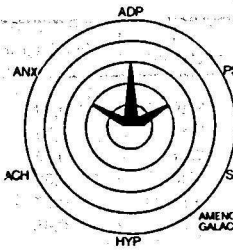
TRAZODONE 300
(TRAZOLAN[®])



FLUVOXAMINE 150
(FLOXYFRAL[®])



FLUOXÉTINE 20
(PROZAC[®])



SULPIRIDE 150
(DOGMATIL[®])

apparentée aux dérivés tricycliques et dépourvue d'action inhibitrice des monoamine-oxydases. La fluoxétine est un inhibiteur très sélectif du recaptage de la sérotonine (Stark *et al.*, 1985).

Méthodes

Dix psychiatres, experts en pharmacothérapie, ont participé à cette évaluation du profil clinique de la fluoxétine à la dose de 20 mg/j. Ils ont traités chacun de façon personnelle au moins dix patients déprimés ambulatoires pendant six semaines minimum. Chacun d'eux a évalué de façon indépendante les trois paramètres thérapeutiques et les trois paramètres d'effets indésirables (ainsi que les autres effets indésirables éventuels) par rapport aux substances de référence proposées.

Résultats

Un total de 180 déprimés ambulatoires ont été traités par la fluoxétine, soit en moyenne 18 patients par investigateur.

Les résultats de l'évaluation clinique des différents paramètres sont repris dans le tableau I tandis que l'« étoile » réalisée à partir des notes moyennes arrondies au nombre le plus proche est reprise à la figure 3.

TABLEAU I

Résultats de l'évaluation du profil clinique de la fluoxétine (Prozac®) 20 mg/j par dix investigateurs indépendants

	Note minimum	Note maximum	Note moyenne	Ecart-type
Effet antidépresseur	2	5	3,10	0,73
Effet psychostimulant	0	3	1,85	0,75
Effet anxiolytique	1	3	2,07	0,85
Effet anticholinergique	0	1	0,40	0,52
Effet sédatif	0	2	0,90	0,57
Effet hypotenseur	0	1	0,30	0,48
Troubles digestifs	2	4	3,00	0,82
Anorexie	0	3	1,10	0,99

Selon cette évaluation, l'effet antidépresseur de la fluoxétine est moyen (3), ses effets psychostimulant et anxiolytique sont faibles (2), son effet sédatif est très faible (1) et ses effets anticholinergique et hypotenseur sont nuls (0). Des effets secondaires de type digestif ont été mentionnés avec un degré modéré (3) ainsi qu'une très faible anorexie (1).

Discussion

Les résultats de cette évaluation du profil clinique de la fluoxétine à la dose journalière de 20 mg par dix psychiatres indépendants mettent en évidence une action antidépressive moyenne du produit. Ce pouvoir antidépressif est comparable à celui d'antidépresseurs tricycliques et IMAO de référence comme l'amitriptyline (Rédomez[®], Tryptizol[®]) à la dose de 75 mg/j, la clomipramine (Anafranil[®]) à la dose de 75 mg/j et le nialamide (Niamid[®]) à la dose de 100 mg/j. Il est supérieur à d'autres antidépresseurs récents ou « de seconde génération » tels que la quinupramine (Kevopril[®]) 75 mg/j, la lofépramine (Tymelyt[®]) 210 mg/j,

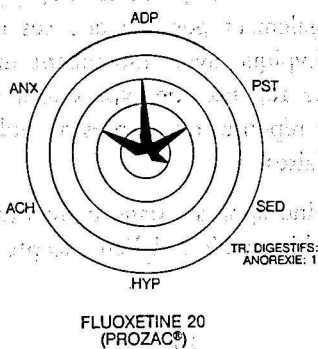


FIG. 3. — Physionomie en « étoile » de la fluoxétine (Prozac[®]) à la dose journalière de 20 mg.

la viloxazine (Vivalan[®]) 200 mg/j, la miansérine (Lerivon[®], Sérélan[®]) 60 mg/j et la trazodone (Trazolan[®]) 300 mg/j.

Les effets psychostimulant et anxiolytique de la fluoxétine sont tous deux évalués comme « faibles », ce qui en fait un produit sans action psychostimulante ou anxiolytique préférentielle.

L'effet sédatif de la fluoxétine est évalué comme « très léger » tandis que les effets anticholinergique et hypotensif sont évalués comme « absents ». Le profil d'effets indésirables « classiques » est donc particulièrement avantageux. Cependant, les principaux effets indésirables concernent les troubles digestifs, cotés « modérés » et une très légère anorexie. Un investigateur a également noté de la « fébrilité ». Par contre, aucun effet indésirable inattendu ni aucune toxicité n'ont été rapportés. Il faut noter que les troubles digestifs sont fréquents parmi les antidépresseurs dits de « seconde génération », comme la viloxazine (Vivalan[®]) 200 mg/j (cotés modérés) et la fluvoxamine (Floxyfral[®])

150 mg/j (cotés importants). Ces effets secondaires pourraient peut-être être en relation avec l'absence d'effets anticholinergiques de ces nouveaux antidépresseurs. En effet, l'action atropinique des dérivés tricycliques joue peut-être un rôle dans leur bonne tolérance digestive. L'absence de prise de poids sous fluoxétine a été relevée par plusieurs investigateurs et pourrait constituer un avantage important par rapport aux antidépresseurs classiques.

Cette évaluation met en évidence des divergences importantes entre investigateurs pour les effets thérapeutiques de la fluoxétine. Une telle divergence avait déjà été notée pour les autres antidépresseurs dits « de seconde génération » (Ansseau *et al.*, 1985). Il est possible que le moindre recul n'ait pas encore permis un consensus sur le spectre thérapeutique de ces nouveaux produits et qu'il pourra être précisé par la suite. Il est également possible que ces nouveaux antidépresseurs aient un profil plus atypique avec notamment un plus grand nombre de patients présentant des réponses de type « tout ou rien », c'est-à-dire un plus grand nombre de réponses excellentes ou nulles avec beaucoup moins de réponses intermédiaires.

Au total, la fluoxétine apparaît dans cette évaluation comme un antidépresseur efficace et bien toléré, si l'on excepte les effets secondaires de type digestif.

RESUME

Dix psychiatres ont évalué de façon indépendante le profil clinique de la fluoxétine (Prozac®) à la dose journalière de 20 mg selon un modèle en « étoile » comportant trois paramètres d'effets thérapeutiques (antidépresseur, psychostimulant et anxiolytique) et trois paramètres d'effets indésirables (anticholinergique, sédatif et hypotenseur). Chaque paramètre, gradué de 0 à 5 (effets nul, très faible, faible, moyen, puissant, très puissant) a été évalué par chaque investigateur en fonction de son expérience personnelle portant sur au moins 10 patients traités.

Les notes moyennes attribuées à la fluoxétine la décrivent comme possédant un effet antidépresseur moyen égal à l'amitriptyline (Rédomex®, Tryptizol®) 75 mg/j, la clomipramine (Anafranil®) 75 mg/j et le nialamide (Niamid®) 100 mg/j, des effets psychostimulant et anxiolytique faibles, un effet sédatif très faible, et dépourvue d'effets anticholinergique et hypotensif. Des troubles digestifs d'intensité moyenne ont également été notés ainsi qu'une très légère anorexie.

La variabilité importante entre les investigateurs dans l'évaluation du profil clinique de la fluoxétine suggère qu'un plus grand recul est nécessaire afin de mieux situer sa physionomie.

BIBLIOGRAPHIE

- ANSSEAU M. Les troubles anxieux : diagnostic et traitement. *Méd. Hyg. (Genève)*, 44, 2090-2094 (1986).
- ANSSEAU M. Les antidépresseurs. *Louvain Méd.*, 106, S80-S91 (1987).
- ANSSEAU M., DIRICQ St. Les benzodiazépines. *The Upjohn Medical Monographs*, 1, 1-38 (1979).
- ANSSEAU M., DIRICQ St., BATAILLE M., BREULET M., CERFONTAINE J.L., COLLARD J., COUTEAUX F., DUFRASNE M., FRAIPONT J., GERNAY P., TROISFONTAINES B., BOBON D. Une 'physionomie' comparée originale de l'activité clinique des antidépresseurs. *Acta Psychiat. Belg.*, 85, 644-661 (1985).
- BOBON J., COLLARD J., PINCHARD A. *Comparative Physiognomy of the Main Known Neuroleptics*. Liège, Clinique Psychiatrique Universitaire, 1966.
- STARK P., FULLER R.W., WONG D.T. The pharmacologic profile of fluoxetine. *J. Clin. Psychiat.*, 46 (suppl. 2), 7-13 (1985).
- ZARIFIAN E., LOO H. *Les antidépresseurs. Aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques*. Paris, Roche, 1982.