

## Evaluation des paramètres d'activité de gélules d'extrait sec de passiflore selon un modèle "en étoile"

M. Anseau

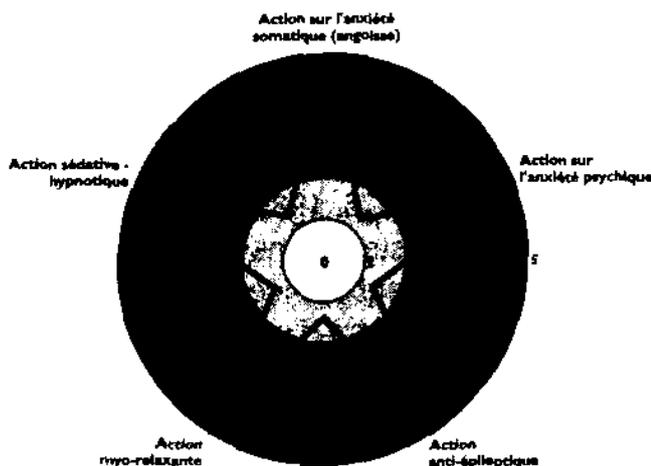
*Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale. Centre Hospitalier Universitaire (B35), 4000 Liège  
Sart-Tilman*

**KEYWORDS:** benzodiazépines, anxiété, phytothérapie

## Introduction

Les différentes benzodiazépines peuvent être distinguées non seulement par la puissance respective des molécules et leur pharmacocinétique, mais également par leur spectre clinique ou leur action préférentielle sur l'un ou l'autre symptôme cible. Afin de permettre la visualisation rapide de ces différences cliniques, nous avons mis au point un modèle «en étoile», évaluant cinq paramètres :

1. Action sur l'anxiété psychique ;
2. Action sur l'anxiété somatique ;
3. Action sédatrice-hypnotique ;
4. Action myo-relaxante ;
5. Action anti-épileptique.



L'évaluation a été réalisée par rapport à des substances de référence pour chacun de ces paramètres, respectivement : diazépam (Valium®) 10mg, lorazépam (Temesta®) 2.5mg, flunitrazépam (Rohypnol®) 4mg et clonazépam (Rivotril®) 2mg. Le module en étoile a été choisi dans la mesure où il est le plus informatif car à la fois simple et clair.

Les propriétés des autres benzodiazépines ont été évaluées en cross-over par rapport à ces substances de référence, sauf l'effet anti-épileptique qui a été uniquement évalué d'après les données de la littérature.

Cette méthodologie nous a permis de mettre en évidence des différences cliniques nettes entre les produits commercialisés en Belgique dont nous avons arbitrairement choisi de représenter l'action d'une dose unique correspondant au dosage le plus élevé des formes orales commercialisées en Belgique (Ansseau et Diricq, 1979; Ansseau, 1982; Ansseau et al., 1984; Ansseau, 1996; Ansseau et Sabbe, 2003). En fait, le problème majeur de cette représentation graphique est la contribution de la dose représentée à cette physionomie clinique. Il est évident que les molécules commercialisées sous forme de dosage puissant obtiennent des cotes plus élevées aux divers paramètres d'activité que les molécules commercialisées uniquement sous forme de dosage faible.

Dans le but d'essayer de neutraliser l'importance de facteurs arbitrages, nous avons défini un paramètre beaucoup plus indépendant de la dose représentée : l'index anxiolytique. Celui-ci correspond au rapport de la somme des effets anti-anxiété et anti-angoisse divisée par la somme des effets sédatifs/ hypnotique et myo-relaxant. Cet index apprécie la spécificité anxiolytique de la molécule, un index élevé correspondant à des effets anxiolytiques dominant les effets sédatifs

et myo-relaxants. Un index anxiolytique élevé sera particulièrement recommandé lorsque l'on désire obtenir un effet anxiolytique avec le minimum d'effets indésirables.

Cette représentation a été initialement appliquée aux différentes benzodiazépines. Elle a par la suite également été utilisée pour des substances apparentées telles que la zopiclone (imovane®) et le zolpidem (Stilnoct®).

Dans la mesure où les extraits de plantes (simples) sont largement utilisés dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil, il nous est apparu particulièrement intéressant d'appliquer ce modèle à ce type de principes actifs.

Dans ce contexte, nous avons établi selon une méthodologie maintenant bien mise au point le profil clinique et l'index anxiolytique de 2 gélules de Sedanxio® à 200mg d'extrait sec de passiflore (*Passiflora incarnate L.*).

La passiflore a démontré son efficacité chez l'animal dans les tests prédictifs d'une activité anxiolytique (Dhawan et al, 2001a, 2001 b). De plus, des études cliniques contrôlées ont démontré une activité anxiolytique de la passiflore équivalente à celle de l'oxazépam dans l'anxiété généralisée (Akhondzadeh et al, 2001a) et supérieure au placebo dans le sevrage aux opiacés en association à la clonidine (Akhondzadeh et al, 2001b).



## Méthodes

L'étude a été réalisée chez 10 patients hospitalisés au Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire du Sart Tilman, Liège. Les patients remplissaient les critères de trouble anxieux généralisé des « Research Diagnostic Criteria» (Spitzer et al, 1978, 1985). L'évaluation a été réalisée en simple insu et prise unique par rapport aux substances de référence pour chaque paramètre d'activité.

La substance de référence était absorbée le premier jour à 08.00 h et l'évaluation de son effet clinique était réalisée à 10.00 h le même jour par l'échelle d'anxiété de Hamilton (modifiée et adaptée pour cet usage). L'effet observé était arbitrairement coté 5 (effet très puissant). Le lendemain, 2 gélules de Sedanxio®, soit 400mg d'extrait sec de passiflore, étaient absorbées suivant la même procédure et leur activité était évaluée de 0 à 5 selon leur efficacité sur le paramètre étudié, appréciée suivant les items correspondant de l'échelle de Hamilton (modifiée) selon le principe :

- 0 = effet nul
- 1 = effet très faible
- 2 = effet faible
- 3 = effet moyen
- 4 = effet puissant
- 5 = effet très puissant

L'effet hypnotique était apprécié par comparaison au flunitrazépam 4mg (Rohypnol®) en fonction de l'efficacité hypnotique d'une administration à 22.00 h.

L'effet anti-épileptique a été uniquement apprécié d'après les données de la littérature.

Les comparaisons ont donc été réalisées en simple insu par rapport au diazépam 10mg (action sur l'anxiété psychique et myo-relaxante), au lorazépam 2.5mg (action sur l'anxiété somatique) administrés le matin et au flunitrazépam 4mg (action sédatif-hypnotique) administré au coucher.

L'index anxiolytique a été calculé par le rapport de la somme des effets sur l'anxiété psychique et somatique divisée par la somme des effets sédatif/hypnotique et myo-relaxant en utilisant les cotes brutes (non arrondies) attribuées à ces différents paramètres.

## Résultats

Les notes moyennes pour les quatre paramètres d'activité ont été les suivantes :

- Pour l'effet sur l'anxiété psychique : 2.7
- Pour l'effet sur l'anxiété somatique: 1.7
- Pour l'effet sédatif/hypnotique : 0.9
- Pour l'effet myo-relaxant: 0.2
- Pour l'effet anti-épileptique : 0.0

(d'après la littérature)

Ces résultats, arrondis au chiffre le plus proche, ont permis d'arriver à la représentation graphique en étoile (voir la figure ci-contre) où les paramètres sont appréciés de la façon suivante :

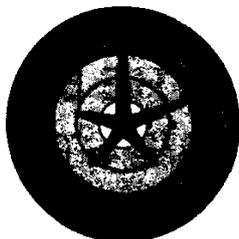
- Effet sur l'anxiété psychique : 3
- Effet sur l'anxiété somatique : 2
- Effet sédatif/hypnotique : 1
- Effet myo-relaxant: 0
- Effet anti-épileptique: 0

L'index anxiolytique correspond à 4.00.

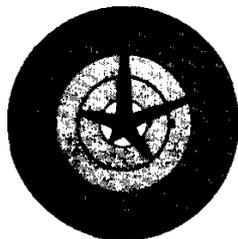
## Conclusions

Les «étoiles» des benzodiazépines, tout comme leur index anxiolytique, poursuivent essentiellement un but pratique : favoriser une personnalisation de la prescription en fonction de la symptomatologie du patient et servir de base de discussion avec d'autres cliniciens. Selon ce modèle, la prise de 2 gélules de Sedanxio® se caractérise par une action sur l'anxiété psychique moyenne, une action sur l'anxiété somatique faible, un effet sédatif/hypnotique très faible et un effet myo-relaxant quasi nul. Selon ce modèle, la passiflore est particulièrement indiquée lorsque des symptômes d'anxiété modérée sont présents, particulièrement de type psychique (soucis, appréhension, nervosité, ...) et dans une moindre mesure de type somatique (somatisations anxieuses). La tolérance de la passiflore est excellente avec un effet sédatif très faible et une absence quasi complète d'effet myo-relaxant.

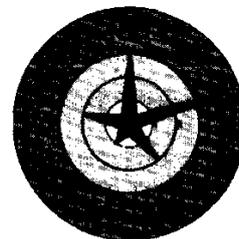
L'index anxiolytique de Sedanxio® (prise de 2 gélules, correspondant à 400mg d'extrait sec de passiflore) est particulièrement élevé avec une valeur de 4.00. Cet index anxiolytique se situe largement au-dessus des index anxiolytiques des benzodiazépines. Ce résultat est principalement lié à l'absence quasi complète d'effet myo-relaxant de la substance et dans une moindre mesure, à son effet sédatif particulièrement limité. Selon ce résultat, la passiflore est particulièrement indiquée si un effet anxiolytique est recherché alors que tout effet myo-relaxant doit être évité et dans une moindre mesure, qu'un effet sédatif n'est pas recherché.



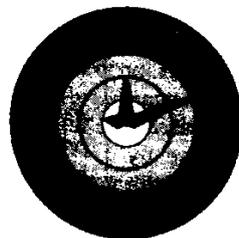
cloxazolam 2 mg



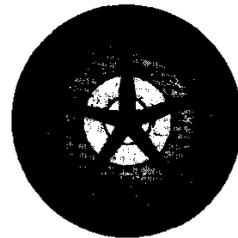
clotiazépam 10 mg



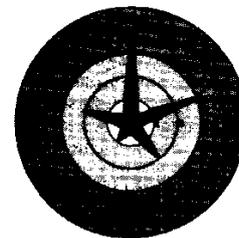
prazépam 20 mg



SEDANXIO®



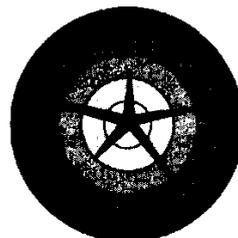
diazépam 10 mg



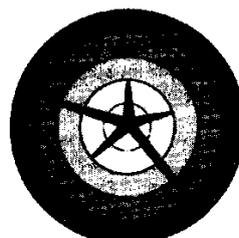
alprazolam 0.5 mg



lorazépam 2,5 mg



flunitrazépam 4 mg



clonazépam 2 mg

<b>Tableau : Titre de la figure Index anxiolytique (*) des benzodiazépines et substances apparentées</b>	
Passiflore ext. Sec 400 mg (Sedanxio®)	4.00
Prazépam 20 mg (Lysanxia®)	2.32
Alprazolam 0.5 mg (Xanax® et autres)	2.26
Cloxazolam 2 mg (Akton®)	2.19
Clotiazépam 10 mg (Clozan®)	2.07
Clobazam 20 mg (Frisium®)	2.00
Lorazépam 2.5 mg (Temesta® et autres)	1.69
Bromazépam 12 mg (Lexotan® et autres)	1.59
Clorazépam 15 mg (tranxène® et autres)	1.50
Oxazépam 50 mg (Seresta® et autres)	1.34
Diazépam 10 mg (Valium® et autres)	1.10
Témazépam 20 mg (Euhypnos® et autres)	1.08
Loprazolam 2 mg (Dormonoct®)	1.07
Lormétazepam 2 mg (Loramet® et autres)	1.05
Loflazépam 2 mg (Victan®)	0.97
Flurazépam 30 mg (Staurodorm®)	0.95
Kétazolam 45 mg (Solatran®)	0.93
Nordazépam 10 mg (Calmday®)	0.86
Nitrazépam 5 mg (Mogadon®)	0.86
Zopiclone 7.5 mg (Imovane® et autres)	0.82
Clonazépam 2 mg (Rivotril®)	0.75
Flunitrazépam 4 mg (Rohypnol® et autres)	0.75
Brotizolam 0.25 mg (Lendormin®)	0.70
Zolpidem 10 mg (Stilnoct® et autres)	0.65
Triazolam 0.5 mg (Halcion® et autres)	0.56
(*) notes brutes anti-anxiété + anti-angoisse/ notes brutes sédation + myorelaxation	

## References

- Akhondzadeh S., Naghavi Hr, Vazirian M., Shayeganpour A., Rashidi B., Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2001a, 26, 363-367.
- Akhondzadeh S., Kashani L., Mobaseri M., Hosseini Sh, Nikzad S., Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a doubleblind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2001b, 26, 369-373.
- Anseau M. Les benzodiazépines : de la pharmacologie à la clinique, une approche pratique. *Ars. Med.*, 1982, 37, 241-257.
- Anseau M. Les benzodiazépines. *Rev. Méd. Liège*, 1996, 51, 70-77.
- Anseau M., Diricq St. Les benzodiazépines. *The Upjohn Medical Monographs*, 1979, 1 (10), 1-38.
- Anseau M., Doumont A., Diricq St. Methodology required to show clinicial differences between benzodiazepines. *Curr. Res. Med. Opin.*, 1984, 8 (suppl. 4), 108-114.
- Anseau M., Sabbe B. Les troubles anxieux In: *Manuel de Psychopharmacotherapie*. Dierick M., Anseau M., D'Haenen H., Peuskens J., Linkowski P. (Eds) Gent, Academia Press, 2003, 231-277.
- DHawan K., Kumar S., Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *J. Ethnopharmacol.*, 2001a, 78, 165-170.
- Dhawan K., Kumar S., Sharma A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata* *Fitoterapia*, 2001b, 72, 922-926.
- Spitzer RI, Endicott J., Robins E. Research Diagnostic Criteria. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 34, 773-782.
- Spitzer RI, Endicott J., Robins E. Critères de diagnostic pour la recherche en psychiatrie. Traduction et adaptation française par M. Anseau. *Acta Psychiat. Belg.*, 1985, 85, 253-324.