

## Une physionomie comparée originale de l'activité clinique des antidépresseurs\*

par M. ANSSEAU, St. DIRICO, M. BATAILLE, M. BREULET,  
J.L. GERFONTAINE, J. COLLARD, F. COUTEAUX, M. DUFRASSE,  
J. FRAIPONT, P. GERNAY, B. TROISFONTAINES et D. BOBON\*\*

### ABSTRACT

#### A new approach to the comparative physiognomy of the clinical activity of antidepressants

In order to develop practical criteria to guide in the selection of antidepressant medication according to depressive symptomatology, we propose a graphical representation of the clinical activity of 24 antidepressants according to a « star » model. Six parameters have been evaluated from 0 to 5 in comparison to reference drugs (rated 5) by 11 independent « blind » psychiatrists expert in pharmacotherapy. Three parameters were used as measures of therapeutic activity: antidepressant, psychostimulant, and anxiolytic, with ipronazide 75 mg/d, melampretamine 15 mg/d, and diazepam 20 mg/d as reference drugs respectively. Three additional parameters assessed the level of side-effects: anticholinergic, sedative, and hypotensive, with atropine 0.75 mg/d, phenobarbital 200 mg/d, and ipronazide 75 mg/d as reference drugs respectively. The defined dose represented the standard maintenance daily dose for depressive outpatients. Mean values for each parameter, rounded off to the closest number, were used for the graphical representation. Results showed an excellent agreement among evaluators for the clinical profile of classical tricyclic and MAOI antidepressants, but serious divergences for the more recent drugs (e.g., viloxazine and mianserine), possibly reflecting more atypical or more variable clinical profile of these compounds [Acta psychiat. belg., 85, 644-661 (1985)].

**Key words:** Classification of antidepressants.

\* Communication présentée à la Société Royale de Médecine Mentale de Belgique, Liège, mars 1983 et au Congrès international « Le médicament analyseur des comportements », Paris, mai 1984.

\*\* Clinique Neuropsychiatrique, Université de Liège (Belgique).  
Les résultats de cette étude ne peuvent être utilisés qu'avec l'accord écrit du premier auteur.

### Introduction

Parmi les affections psychiatriques, la dépression est certainement la plus répandue. Lors d'une récente enquête réalisée en France, 19 % des personnes interrogées déclaraient avoir déjà « fait une dépression » (Mermet, 1978).

La dépression est une maladie essentiellement curable. En effet, divers traitements, psychologiques ou biologiques, ont démontré leur efficacité. Dans l'arsenal thérapeutique ambulatoire, les médicaments antidépresseurs constituent certainement une arme de premier choix.

Fréquente et curable, la dépression intéresse particulièrement le médecin praticien. Celui-ci est confronté quotidiennement avec le malade dépressif. Diagnostiquer et traiter la dépression n'est cependant pas chose facile. La symptomatologie dépressive est polymorphe : les formes frustes, paucisymptomatiques ou bâtarde abondent, telles la « dépression souriante » ou la « dépression masquée » (Kielholz *et al.*, 1982).

La nosographie des dépressions est particulièrement complexe et controversée. La psychiatrie française classe les classes en endogène, réactionnelle et névrotique en fonction de l'absence ou de la présence d'événement déclenchant ou d'une personnalité prédisposante (revue dans Pichot, 1978). L'ICD-9 (International Classification of Diseases, 9<sup>e</sup> édition), classification internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé, est très proche de ces concepts. Publiée en 1980, la troisième édition du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders » de l'« American Psychiatric Association » (DSM-III) a révolutionné la conception diagnostique en psychiatrie par l'introduction de critères opérationnels (c'est-à-dire de « checklists » de symptômes qui doivent obligatoirement être présents ou absents) (Spitzer *et al.*, 1983; Cosyns *et al.*, 1983). Le DSM-III introduit la notion de *trouble dépressif majeur*, débarrassée de toute théorie étiopathogénique. Les états dépressifs chroniques sont classés en *trouble dysthymique* si l'humeur est constamment dépressive et en *trouble cyclothymique* si il y a eu des périodes hypomaniaques. Un état dépressif survenant suite à un facteur de stress psychosocial identifiable est classé comme *trouble de l'adaptation avec humeur dépressive*.

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 27 molécules correspondant à 31 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'ar-

senal thérapeutique s'est enrichi de molécules nouvelles souvent difficiles à situer en ce qui concerne leur activité ou leur tolérance.

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 la recapture présynaptique des monoamines (noradréaline et sérotonine) et les IMAO s'opposant au catabolisme des monoamines. Les dérivés tricycliques amines tertiaires (imipramine, clomipramine, amitriptyline, doxépine) inhibent préférentiellement la recapture de la sérotonine tandis que les amines secondaires (désipramine, nortriptyline, protriptyline) inhibent préférentiellement la recapture de la noradréaline. 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 redresser l'humeur dépressive. 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'angoisse 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. Deux systèmes de représentation graphique de l'activité clinique des antidépresseurs ont été mis au point, le premier par Kielholz (1962, 1979) et le second par « l'école de Liège » (Bobon *et al.*, 1965 ; Devroye et Pinchard, 1971).

#### 1. Le modèle de Kielholz.

Le modèle de Kielholz compare l'activité clinique des antidépresseurs sur trois composantes de la symptomatologie dépressive :

- 1° le ralentissement psychomoteur ;
- 2° la tristesse et l'humeur déprimée ;
- 3° l'anxiété et l'insomnie anxieuse.

Ces trois paramètres sont dénommés respectivement : désinhibiteur, antidépresseur et anxiolytique.

Les antidépresseurs sont représentés graphiquement par trois colonnes séparées dont la hauteur est proportionnelle à leur activité sur chacun des trois paramètres (fig. 1). Cette représentation a plusieurs avantages :

- 1° les paramètres choisis sont simples et faciles à définir ;
  - 2° la représentation graphique est particulièrement claire ;
  - 3° elle permet une comparaison directe entre les différents antidépresseurs évalués.
- Elle n'est cependant pas sans désavantages :
- 1° il n'existe pas de valeur de référence pour l'activité ;
  - 2° la tolérance clinique n'est aucunement prise en compte ;
  - 3° la dose utilisée n'est pas précisée ;
  - 4° la représentation isolée du profil antidépresseur ne permet pas d'apprécier son niveau d'activité.

Notons en outre que la méthodologie employée pour mettre au point cette représentation n'a jamais été définie. Le profil de certains anti-

dépresseurs peut paraître étonnant : ainsi, l'iprindole (ex Galatur®) y apparaît posséder des effets antidépresseif et désinhibiteur plus marqués que l'amitriptyline (Redomex®, Trypizol®, Laroxyl®) et une activité anxiolytique équivalente. Or, ce produit a été retiré du marché belge pour inefficacité notoire. La maprotiline (Ludionil®) y apparaît comme l'antidépresseur le plus actif avec une activité antidépresseive égale à l'imipramine (Tofranil®), une activité anxiolytique supérieure à l'amitriptyline (Redomex®, Trypizol®, Laroxyl®) et une activité désinhibitrice égale à la proutriptyline (Concordin®).

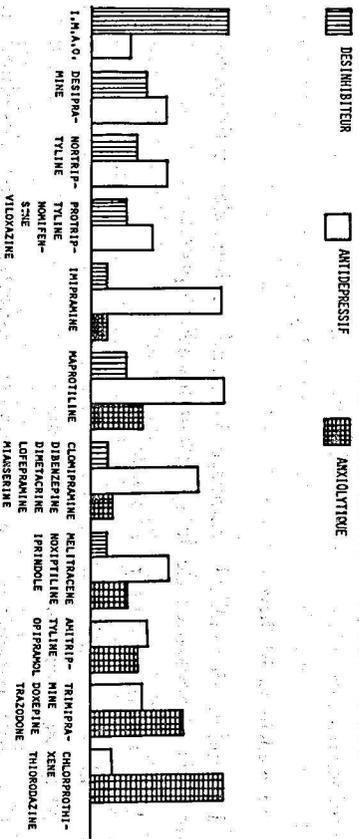


FIG. 1. — Physiognomie clinique des antidépresseurs selon Kiehlholz (1979).

Cette représentation graphique a été très largement diffusée et employée, notamment pour l'enseignement des étudiants en médecine.

## 2. Le modèle de Liège.

Le modèle mis au point par l'école de Liège évalue l'activité clinique des antidépresseurs sur trois paramètres (Devroye, 1972) :

1° l'*hormé* ou *élan vital*, correspondant au dynamisme existentiel, qui comprend l'éprouvé d'être en vie, le besoin de satisfaire les pulsions instinctuelles, l'estime de soi, l'intérêt pour ce qui constitue l'activité et l'entourage ; ce qui fait que l'homme a « de l'élan » ;

2° la *psychotomie*, tonsus intellectuel et physique qui soutient l'élan ; l'homme a « du ressort » ;

### 3° l'*anxiolyse*.

L'activité clinique de chaque antidépresseur sur ces trois paramètres est évaluée de 0 à 10 par rapport à trois molécules de référence, préala-

blement choisies comme les plus efficaces pour ces paramètres et cotées 10 :

1° pour l'hormé : iproniazide (Marsilid®) 75 mg/j ;

2° pour la psychotomie : métamphétamine (Pervitin®) 15 mg/j ;

3° pour l'anxiolyse : diazépam (Valium®) 20 mg/j.

La représentation apprécie les effets « au cours ou à la fin » d'un traitement correctement conduit, à une dose définie représentant la dose moyenne d'entretien journalière.

La représentation graphique (fig. 2) est basée sur des « parallélépipèdes rectangles » (ou « pierres tombales ») bâtis sur les trois axes : vertical

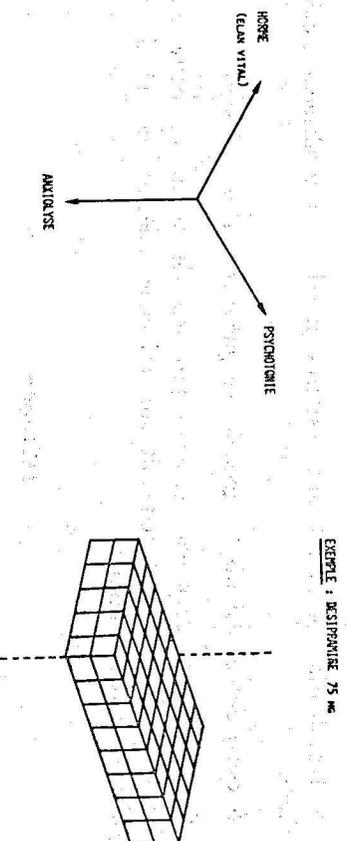


FIG. 2. — Physiognomie clinique des antidépresseurs selon le modèle de Liège (Devroye et Pinchard, 1971).

= anxiolyse ; vers la gauche = action sur l'hormé ; vers la droite = action psychotonique.

L'importance des effets indésirables des antidépresseurs est évaluée en hachurant le parallélépipède rectangle.

Les notes attribuées aux antidépresseurs représentent le consensus établi à l'époque lors de réunions entre les cliniciens du service de psychiatrie universitaire de Liège.

Cette représentation présente certains avantages :

1° l'activité des antidépresseurs est évaluée par rapport à des substances de référence ;

2° la dose représentée est définie.

Par contre, elle possède plusieurs désavantages :

1. Les paramètres d'activité thérapeutique utilisés sont difficiles à définir, délicats à manipuler et la concordance entre les différents cliniciens

est particulièrement mauvaise. Pour preuve : en 1974, les 10 psychiatres « les plus informés et formés » du service de psychiatrie de l'Université de Liège ont rapporté les 56 paires d'adjectifs antonymes de l'échelle BFs à ces trois paramètres (Bobon et Bobon-Schrod, 1974) : le nombre de paires attribué à l'élan vital a varié entre 10 et 25, à la psychotonie entre 3 et 13 et à l'humeur entre 3 et 15.

2. Le modèle graphique est difficile à utiliser.

3. Cette représentation ne comporte pas d'échelle de référence, et l'appréciation de la note est donc difficile.

4. Ce système permet difficilement la comparaison des antidépresseurs entre eux.

5. L'évaluation de la tolérance est très grossière et totalement aspécifique.

A cause de ces défauts, ce modèle n'a guère connu de diffusion.

C'est pourquoi nous nous sommes proposés de mettre au point un nouvel instrument qui remédierait aux principaux défauts de ces deux systèmes de représentation.

### Méthode

Nous avons conçu un nouveau modèle graphique basé sur la représentation en « étoiles » déjà utilisée par l'école de Liège pour les neuroleptiques (Bobon *et al.*, 1966) et les benzodiazépines (Ansseau et Diricq, 1979).

Nous avons défini trois paramètres d'action thérapeutique :

- 1° *l'humeur déprimée* (incluant la tristesse et la diminution de l'élan vital) ;
- 2° *le ralentissement psychomoteur* ;
- 3° *l'anxiété*.

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

Nous avons également défini trois paramètres d'effets indésirables :

- 1° *les effets anticholinergiques* (sécheresse de bouche, constipation...) (ACH) ;
- 2° *l'effet sédatif* (SED) ;
- 3° *l'effet hypotenseur* (HYP).

Chaque paramètre a été gradué de 0 à 5 selon le même principe que pour les neuroleptiques et les benzodiazépines (fig. 3).

Cette évaluation a été réalisée par rapport à des substances de référence (cotée 5). Pour les effets thérapeutiques, elles ont été les mêmes que pour le modèle de Liège, c'est-à-dire 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

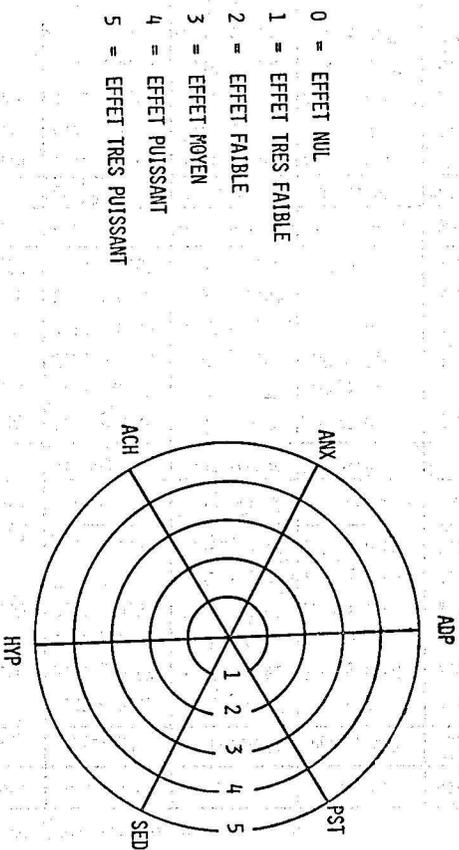


FIG. 3. — Modèle proposé pour l'évaluation de l'activité clinique des antidépresseurs selon 6 paramètres : antidépresseur (ADP), psychostimulant (PST), anxiolytique (ANX), anticholinergique (ACH), sédatif (SED) et hypotenseur (HYP).

effets indésirables, l'atropine, 0,75 mg/j, a servi de substance de référence pour les effets anticholinergiques ; le phénotharbutal 200 mg/j, pour l'effet sédatif et l'ipromiazide (Marsilid®), 75 mg/j, pour l'effet hypotenseur.

Des effets indésirables particuliers ont pu être mentionnés nommément à côté de la figure et coté 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 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.

TABLEAU

Notes moyennes ( $\pm$  écart-type) des paramètres d'activité des antidépresseurs  
Les doses journalières sont données en mg

	IPRONIAZIDE 75 MARSILID <sup>R</sup>	ISOCARBOXAZIDE 30 MARPLAN <sup>R</sup>	IPROCLOZIDE 30	PHENELZINE 45 NARDELZINE <sup>R</sup>	NIALAMIDE 100 NIAMID <sup>R</sup>	IMIPRAMINE 75 TOFRANIL <sup>R</sup>	DESIPRAMINE 75 PERTOFRAN <sup>R</sup>	CLOMIPRAMINE 75 ANAFRANIL <sup>R</sup>	TRIMIPRAMINE 75 SURMONTIL <sup>R</sup>
ADP	5 $\pm$ 0	3,90 $\pm$ 0,53	3,83 $\pm$ 0,98	3 $\pm$ 0	3,09 $\pm$ 0,53	3,54 $\pm$ 0,52	3 $\pm$ 0	3,4 $\pm$ 0,84	2,16 $\pm$ 0,75
PST	3,42 $\pm$ 0,97	2,90 $\pm$ 0,30	2,5 $\pm$ 0,54	2,25 $\pm$ 0,50	2,36 $\pm$ 0,67	3,27 $\pm$ 0,46	3,81 $\pm$ 0,60	2,9 $\pm$ 0,31	0,66 $\pm$ 0,81
ANX	0	0	0	0	0,09 $\pm$ 0,30	0,45 $\pm$ 0,52	0	1,8 $\pm$ 1,03	3,16 $\pm$ 0,40
HYP	5 $\pm$ 0	3,90 $\pm$ 0,30	4,5 $\pm$ 0,83	2,75 $\pm$ 0,50	2,81 $\pm$ 0,40	2,18 $\pm$ 0,60	2,27 $\pm$ 0,46	2,1 $\pm$ 0,31	2 $\pm$ 0,63
ACH	0	0	0	0	0	4,72 $\pm$ 0,46	4,72 $\pm$ 0,46	3,6 $\pm$ 0,51	2,83 $\pm$ 0,40
SED	3,28 $\pm$ 0,75	0	0	0	0,09 $\pm$ 0,30	0,18 $\pm$ 0,40	0,18 $\pm$ 0,60	1,2 $\pm$ 0,63	4,16 $\pm$ 0,98
	AMITRIPTYLINE 75 REDOMEX <sup>R</sup> LAROXYL TRYPTIZOL <sup>R</sup>	NORTRIPTYLINE 75 ALLEGON <sup>R</sup>	PROTRIPTYLINE 20 CONCORDIN <sup>R</sup>	BUTRIPTYLINE 75 EVADYNER	DOXEPINE 100 SINEQUAN <sup>R</sup>	DOLUSEPINE 75 PROTHIADEN <sup>R</sup>	DIMÉTACRINE 150 ISTONIL <sup>R</sup>	MELITRACENE 75 DIXERAN <sup>R</sup>	DIBENZEPINE 240 NOVERIL TR <sup>R</sup>
ADP	3,09 $\pm$ 0,30	2,5 $\pm$ 0,57	1 $\pm$ 0,57	3 $\pm$ 0,53	2,27 $\pm$ 0,46	2,87 $\pm$ 0,35	2,66 $\pm$ 0,57	2,25 $\pm$ 0,50	2,90 $\pm$ 0,70
PST	0,27 $\pm$ 0,64	3,25 $\pm$ 0,50	4,71 $\pm$ 0,48	1,37 $\pm$ 0,91	0,09 $\pm$ 0,30	1,12 $\pm$ 0,35	2,66 $\pm$ 0,57	1,75 $\pm$ 0,50	1,90 $\pm$ 0,53
ANX	3,90 $\pm$ 0,53	0,25 $\pm$ 0,50	0	2,37 $\pm$ 0,74	3,81 $\pm$ 0,40	2,87 $\pm$ 0,64	0,66 $\pm$ 0,57	1,75 $\pm$ 0,50	1,90 $\pm$ 1,04
HYP	2,09 $\pm$ 0,53	1,5 $\pm$ 0,57	1,57 $\pm$ 1,78	1,5 $\pm$ 0,75	2,18 $\pm$ 0,40	1,12 $\pm$ 0,83	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 0	1,81 $\pm$ 0,40
ACH	3,63 $\pm$ 0,50	3,25 $\pm$ 0,50	4,14 $\pm$ 1,06	2,75 $\pm$ 0,46	2,54 $\pm$ 0,68	2,62 $\pm$ 0,51	3 $\pm$ 1	2,75 $\pm$ 0,50	2,54 $\pm$ 0,82
SED	3,81 $\pm$ 0,60	0,5 $\pm$ 0,57	0	2,5 $\pm$ 0,53	4,45 $\pm$ 0,68	2,87 $\pm$ 0,35	1 $\pm$ 1	1,25 $\pm$ 0,50	1,09 $\pm$ 0,53
	QUINUPRAMINE 7,5 KEVOPRIL <sup>R</sup>	LOFEPRAMINE 210 TYMELYTR	MAPROTIline 75 LUDIOMIL <sup>R</sup>	VILOXAZINE 200 VIVALAN <sup>R</sup>	MIANSERINE 60 LÉRIVON <sup>R</sup> SERELAN <sup>R</sup>	NOMIFENSINE 100 ALIVAL <sup>R</sup>	TRAZODONE 300 TRAZOLAN <sup>R</sup>	FLUVOXAMINE 150 FLOXYFRAL <sup>R</sup>	SULPRIDE 150 DOGMATIL <sup>R</sup>
ADP	1,66 $\pm$ 0,51	2,27 $\pm$ 0,47	3,09 $\pm$ 0,70	2,11 $\pm$ 1,16	1,33 $\pm$ 0,86	2,18 $\pm$ 0,87	1,82 $\pm$ 0,60	3 $\pm$ 0,45	2,8 $\pm$ 1,13
PST	1,83 $\pm$ 0,40	1,91 $\pm$ 0,70	2,09 $\pm$ 0,83	2,55 $\pm$ 0,72	0,33 $\pm$ 1	3,72 $\pm$ 0,64	0,09 $\pm$ 0,30	1,82 $\pm$ 0,40	1,6 $\pm$ 0,84
ANX	0,66 $\pm$ 0,51	2,00 $\pm$ 0,45	2,09 $\pm$ 0,53	0,22 $\pm$ 0,66	1,22 $\pm$ 0,97	0,09 $\pm$ 0,30	2,55 $\pm$ 0,52	2,54 $\pm$ 0,52	1,7 $\pm$ 0,82
HYP	1,33 $\pm$ 0,81	1,68 $\pm$ 0,46	1,2 $\pm$ 0,63	0	1,88 $\pm$ 0,33	0,18 $\pm$ 0,40	2,36 $\pm$ 0,50	0,91 $\pm$ 0,30	0,1 $\pm$ 0,31
ACH	2,33 $\pm$ 0,81	2,73 $\pm$ 0,65	2 $\pm$ 0,47	0	0,44 $\pm$ 1,01	0,27 $\pm$ 0,46	0,09 $\pm$ 0,30	0,91 $\pm$ 0,54	0
SED	0,33 $\pm$ 0,81	1,82 $\pm$ 0,40	2,7 $\pm$ 0,67	0,11 $\pm$ 0,33	2,77 $\pm$ 1,78	0	4,09 $\pm$ 0,83	1,73 $\pm$ 0,79	0,5 $\pm$ 0,70

ADP = antidépresseur ; PST = psychostimulant ; ANX = anxiolytique ; HYP = hypotenseur ; ACH = anticholinergique ; SED = sédatif.

Comme seul désavantage, la comparaison entre les notes attribuées à différents antidépresseurs, si elle est facile, ne se fait pas automatiquement sur le graphique.

Nous avons envoyé aux psychiatres formés dans le service un projet de représentation graphique des antidépresseurs commercialisés en Belgique en définissant notre méthodologie et en leur demandant d'évaluer chaque antidépresseur pour lequel ils avaient une expérience clinique *personnelle* suffisante. Chacun a travaillé de façon « cloisonnée ». Les résultats ont été dépouillés, avec définition des moyennes et des écarts types pour chaque paramètre de chaque produit. Pour la représentation graphique, chaque note a été arrondie au chiffre inférieur ou supérieur le plus proche.

### Résultats

Onze psychiatres nous ont adressé leur évaluation. Les résultats sont représentés par les moyennes et écarts types dans le tableau. Ils ont servi, après avoir été arrondis au chiffre le plus proche, à la représentation graphique (fig. 4).

### Discussion

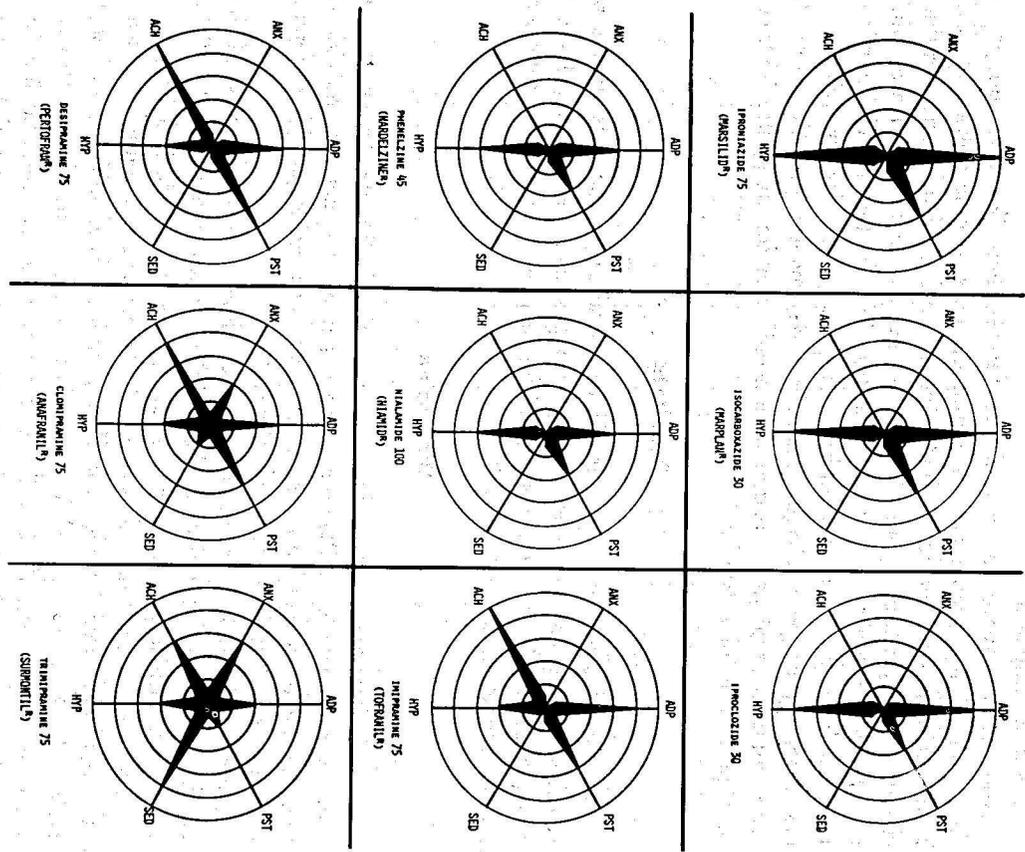
Les résultats de notre évaluation de l'activité clinique des antidépresseurs commercialisés en Belgique selon 6 paramètres mettent en évidence une excellente concordance entre les notes attribuées par les différents cliniciens aux antidépresseurs classiques.

Parmi les IMAO, les seules divergences significatives portent sur l'effet psychotonique de l'iproniazide (Marsilid<sup>®</sup>) (notes variant de 2 à 5) et sur l'effet antidépresseur de l'iproclozide (notes variant de 3 à 5).

Parmi les tricycliques classiques, des divergences notables n'existent que pour l'effet anxiolytique de la clomipramine (Anafanil<sup>®</sup>) (notes attribuées de 1 à 4), les effets anticholinergiques de la protriptyline (Concordin<sup>®</sup>) (notes de 2 à 5), l'effet sédatif de la trimipramine (Surmontil<sup>®</sup>) (notes de 3 à 5), l'effet anxiolytique de la dibenzépine (Novetil TR<sup>®</sup>) (notes de 0 à 4) et l'effet psychotonique de la butriptyline (Evadyn<sup>®</sup>) (notes de 0 à 3).

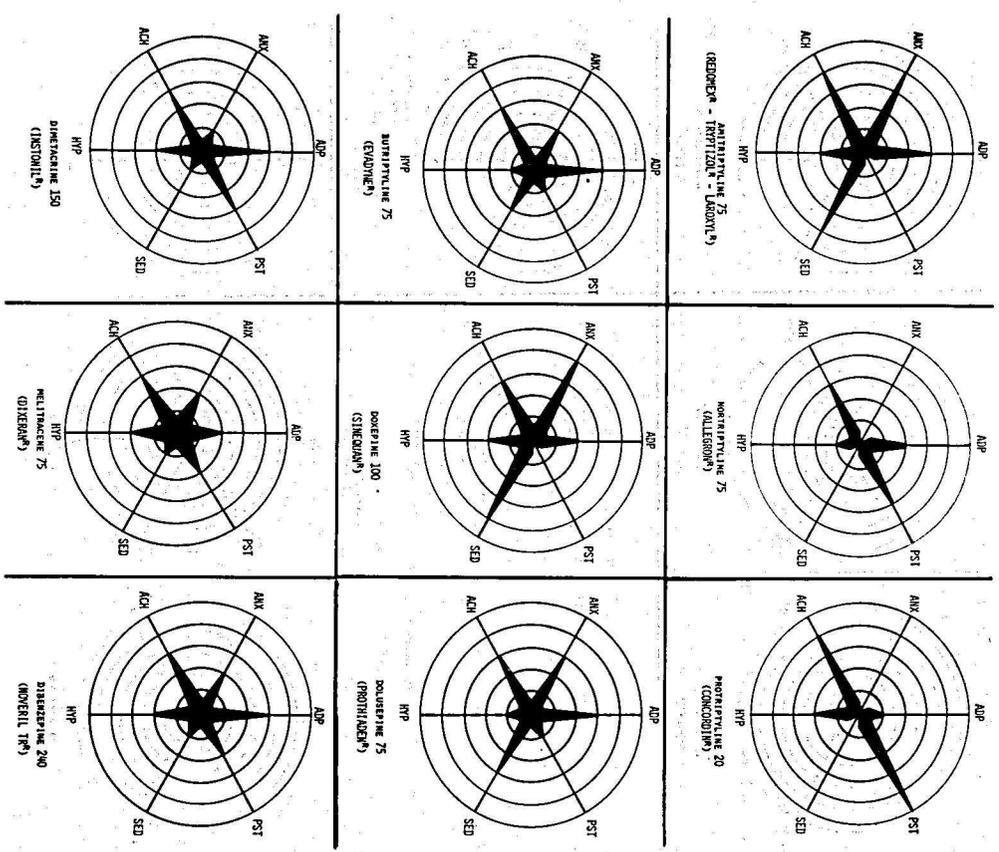
Pour le sulpride (Dogmatil<sup>®</sup>), psychotrope possédant à la fois des propriétés neuroleptiques et thymanaleptiques, la note attribuée à l'effet antidépresseur a varié de 1 à 5.

Pour les antidépresseurs plus récents, à la structure chimique différente des tricycliques, les divergences sont plus nettes. La miansérine (Lerivon<sup>®</sup>, Serelan<sup>®</sup>) surtout présente des effets antidépresseur, psychotrope et anticholinergiques cotés de 0 à 3, un effet anxiolytique coté

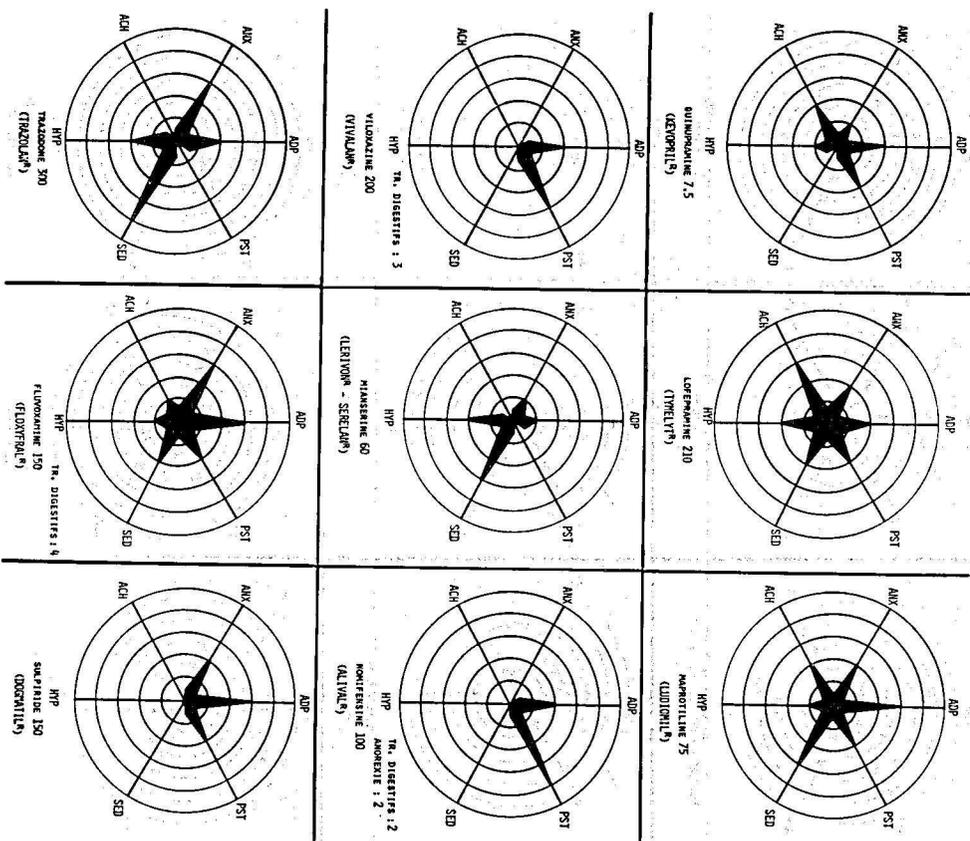


Première partie de la figure 4.

FIG. 4. — Représentation de la physionomie clinique des antidépresseurs commercialisés en Belgique selon 6 paramètres : antidépresseur (ADP), psychostimulant (PST), anxiolytique (ANX), anticholinergique (ACH), sédatif (SED) et hypotenseur (HYP).



Deuxième partie de la figure 4.



Troisième partie de la figure 4.

de 0 à 2, et des effets sédatifs cotés de 0 à 5. Pour la viloxazine (Vivalan®), l'effet antidépresseur est évalué de 0 à 4 et pour la trazodone, l'effet antidépresseur est coté de 1 à 3 et l'effet sédatif de 3 à 5. La lofépramine (Tymelyt®) présente des activités psychotonique et anxiolytique évaluées entre 1 et 3, tandis que la fluvoxamine (Floxyfral) présente une activité antidépresseur cotée entre 2 et 4, des effets anticholinergiques cotés entre 0 et 2 et des effets sédatifs entre 1 et 3.

Il semble bien que, pour les nouveaux antidépresseurs, le recul n'ait pas encore permis un consensus sur leur spectre antidépresseur et que, probablement, celui-ci est plus atypique et plus difficile à cerner. De façon intéressante, la plupart des antidépresseurs récents, qui présentent des effets anticholinergiques réduits, voire absents, sont caractérisés par des effets indésirables de type digestif (douleurs gastriques, nausées, vomissements) : citons notamment la nomifensine (Alival®), la viloxazine (Vivalan®) et surtout la fluvoxamine (Floxyfral®).

Un autre problème essentiel dans l'évaluation du spectre thérapeutique des antidépresseurs est la variabilité individuelle des résultats cliniques. Certains patients déprimés répondent rapidement et parfaitement à un antidépresseur donné, avec une disparition rapide aussi bien du trouble thyymique que de la symptomatologie associée alors que le même antidépresseur sera totalement inefficace chez un autre patient déprimé. D'autre part, l'expérience thérapeutique révèle des variations individuelles de réactivité pour les antidépresseurs possédant à la fois des propriétés stimulantes et anxiolytiques. Ainsi, la clomipramine (Anafranil®) se révèle selon les sujets plutôt stimulante ou plutôt sédatrice. Cette variabilité peut trouver une explication partielle dans les données pharmacocinétiques, dans l'évolution du processus dépressif qui connaît d'imprévisibles fluctuations et dans les associations médicamenteuses souvent réalisées en pratique qui peuvent modifier nettement le spectre thérapeutique (Zarifian et Loo, 1982). De plus, il n'existe pas de consensus entre les auteurs quant à la place thérapeutique de certains antidépresseurs pourtant largement utilisés. Ainsi, la clomipramine (Anafranil®) est plus sédatrice que l'imipramine (Tofranil®) et la maprotiline (Ludiomil®) pour Kielholz (1979), alors qu'elle est aussi dépouvue de propriétés sédatives que la désipramine (Pertofran®) pour Deniker et Ginstet (1973).

Il est évident que notre méthodologie est loin de remplir des critères scientifiques irréprochables. En effet, la mise en évidence de différences cliniques imposerait des études en double insu comparant chacun des produits en fonction des paramètres envisagés sur un nombre suffisant de patients. Cependant, les études en double aveugle, même les plus sophistiquées, ne parviennent pas toujours à situer le spectre thérapeutique de l'antidépresseur étudié comparativement au produit de réf-

rence. Ainsi, une étude rigoureuse s'est révélée incapable de différencier imipramine (Tofranil®) et désipramine (Pertofran®) (Pichot, 1966). La nomifensine (Alival®), très stimulante, n'a pu être différenciée de l'amitriptyline (Redomex®, Tryptizol®, Laroxyl®) (Clerc et Careyre, 1978) et de la maprotiline (Ludiomil®) (Bogie *et al.*, 1980).

Malgré son côté subjectif, une évaluation clinique réalisée par des experts habitués à manier les psychotropes peut fournir une information intéressante. Ainsi, l'évaluation de la physiologie clinique des neuroleptiques, réalisée selon une méthodologie très semblable à celle de l'étude actuelle (Bobon *et al.*, 1966, 1972), a permis d'établir des corrélations surprenantes avec des données pharmacologiques recueillies chez l'animal (Lewi, 1976 ; Kelder, 1982). Une prochaine étape dans ce travail consistera à étudier des corrélations possibles entre l'évaluation clinique des différents paramètres d'activité des antidépresseurs et les données pharmacologiques de base.

Dans le futur, la psychiatrie biologique fournira peut-être la possibilité de choisir l'antidépresseur adapté à l'anomalie biochimique du patient déprimé. Certaines études ont d'ailleurs apporté des résultats prometteurs mais toujours controversés (revue dans Dresse, 1982). Ainsi, l'excrétion urinaire de 3-méthoxy-4-hydroxyphényl glycol (MHPG) pourrait constituer un reflet du métabolisme noradrénergique central de sorte que des concentrations diminuées pourraient inciter à préférer un antidépresseur agissant sur la noradrénaline (Schilkrant *et al.*, 1981). Selon le même principe, les déprimés présentant une diminution des concentrations d'un métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA) dans le liquide céphalo-rachidien répondraient mieux à l'administration d'antidépresseurs agissant sur la sérotonine ou bien de 5-hydroxytryptophane (5-HTP), le précurseur de la sérotonine (Van Praag, 1980). Ensuite, certains tests neuro-endocriniens dynamiques pourraient aider à la sélection de l'antidépresseur efficace (Risch *et al.*, 1981). Enfin, certains paramètres de l'électroencéphalogramme de sommeil recueillis soit lors des enregistrements de base, soit après l'administration des premières doses d'antidépresseurs pourraient permettre de prédire l'évolution thérapeutique (Kupfer *et al.*, 1981 ; Ansseau *et al.*, 1985) tandis que l'étude de la variation contingente négative, un potentiel lent endogène, pourrait permettre de définir des patrons biochimiques (catécholaminergiques/sérotinergiques) susceptibles d'orienter le choix d'un antidépresseur spécifique (Timsit-Berthier *et al.*, 1983).

Dans cette étude, notre but, volontairement plus pragmatique, consistait à refléter de manière claire l'évaluation subjective d'un groupe de cliniciens habitués à manier ces médicaments pour fournir ainsi à la fois aux médecins praticiens et aux étudiants en médecine un instru-

ment utile pour la pratique quotidienne. Si les résultats pouvaient également servir de base de discussion avec d'autres cliniciens, nous en serions particulièrement satisfaits.

\* \*

*Remerciements.* — Nous tenons à remercier M<sup>me</sup> Ch. Gayetot pour sa collaboration technique.

#### RESUME

Dans le but pratique de fournir au médecin praticien un instrument lui permettant d'adapter le choix de l'antidépresseur à la symptomatologie de son patient déprimé, nous proposons une représentation graphique de l'activité clinique de 24 antidépresseurs selon un modèle « en étoile ». Six paramètres ont été évalués de façon indépendante de 0 à 5 par rapport à des substances de référence (cotées 5) par 11 psychiatres experts en pharmacothérapie. Trois paramètres évaluaient l'activité thérapeutique : antidépressif, psychostimulant et anxiolytique, avec respectivement l'iproniazide 75 mg/j, la méthamphétamine 15 mg/j et le diazepam 20 mg/j comme substances de référence ; trois paramètres évaluaient l'importance des effets indésirables : anti-cholinergique, sédatif et hypotenseur, avec respectivement l'atropine 0,75 mg/j, le phénobarbital 200 mg/j et l'iproniazide 75 mg/j comme substances de référence. La dose représentée était définie comme correspondant à la dose quotidienne habituelle d'entretien en traitement ambulatoire. Les notes moyennes, arrondies au chiffre le plus proche, ont servi de base à la représentation graphique.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une excellente concordance entre évaluateurs pour les antidépresseurs tricycliques et MAO classiques, mais de sérieuses divergences pour les substances les plus récentes (viloxazine et miansérine par exemple), reflétant peut-être un profil plus atypique ou plus variable de ces nouveaux produits.

#### SAMENVATTING

*Een originele vergelijkende fysonomie aangaande de werking van antidepressiva.*

Met het praktisch doel voor ogen de behandelende geneesheer een instrument te geven dat hem in de mogelijkheid stelt een keuze van antidepressivum te bepalen in functie van de symptomatologie van zijn depressieve patiënt, stellen wij een grafische voorstelling voor, in de vorm van een ster, van de klinische activiteit van 24 antidepressiva. Zes parameters werden op zelfstandige wijze geëvalueerd (van 0 tot 5) ten aanzien van de referentie-substanties (5) door 11 psychiaters, tevens experts op het vlak van de farmacotherapie. Drie parameters evalueren de antidepressieve, psychostimulerende en anxiolytische therapeutische activiteit met volgende referentie-substanties : iproniazide 75

mg/d, methamphetamine 15 mg/d; drie parameters evalueerden de anticholinergische, sedatieve en hypotensieve bij-effecten met de volgende referentie-substanties: atropine 0,75 mg/d, fenobarbital 200 mg/d en iproniazide 75 mg/d. De referentie-dosis werd gedefinieerd als de dagelijkse onderhoudsdosis van een ambulante behandeling. De gemiddelde uitslagen dienden als basis voor de grafische voorstelling.

De resultaten van deze studie brachten een sterke relatie aan het licht tussen de parameters betreffende de tricyclische antidepressiva en MAO-inhibitoren. Maar een sterke divergentie, betreffende de meest recente substanties (viloxazine en mianserine bijvoorbeeld), geven misschien een meer atypisch of gevarieerd profiel weer van deze nieuwe producten.

## BIBLIOGRAPHIE

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edit (DSM-III) Washington DC, APA, 1980.
- ANSSEAU M., DIRICQ St. Les benzodiazépines. *The Upton Medical Monographs*, 1, 1-38 (1979).
- ANSSEAU M., KUPFFER D.J., REYNOLDS III C.F., COBLE P.A. « Paradoxical » shortening of REM latency on first recording night in major depressive disorder: clinical and polysomnographic correlates. *Biol. Psychiat.*, 20, 133-145 (1985).
- BOBON D., BOBON-SCHROD H. Les listes d'adjectifs BS/BS' de Zeissens et la ligne de Scott: deux auto-évaluations de l'humeur. *Feuil. psychiat. Liège*, 7, 492-508 (1974).
- BOBON J., BOBON D., PINCHARD A., COLLARD J., BAN T.A., DE BUCK R., HIPPIUS H., LAMBERT P.A., VINAR O. A new comparative physiology of neuroleptics: a collaborative clinical report. *Acta psychiat. belg.*, 72, 542-554 (1972).
- BOBON J., COLLARD J., PINCHARD A. *Comparative Physiology of the Main Known Neuroleptics*. Liège, Clinique Psychiatrique Universitaire, 1966.
- BOBON J., PINCHARD A., BREULET M., GOFFIOUL F., GOFFIOUL L. Physiologie comparée des principaux thymaléptiques actuels. *Acta neurol. belg.*, 65, 659-666 (1965).
- BOGIE W., HEWETT A.J., BAIRD C.M. Multicentre clinical comparison of nomifensine, maprotiline and imipramine in depressed patients in general practice, pp. 95-101. In: Stonier P.D., Jenner F.A. (eds). *Nomifensine*. London, The Royal Society of Medicine, 1980.
- CLERC G., CAREYRE M. La nomifensine, données cliniques. *Novv. Presse méd.*, 7, 2295-2304 (1978).
- COSYNS P., ANSSEAU M., BOBON D.F. The use of DSM-III in Belgium, pp. 127-133. In: Spitzer R.L., Williams J.B.W., Skodol A.E. (eds). *International Perspectives on DSM-III*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1983.
- DENIKER P., GINESTET D. Lacunes et besoins en matière d'antidépresseurs tricycliques. *Thérapie*, 28, 235-248 (1973).
- DEVROYE A. Les syndromes dépressifs. La chimiothérapie des syndromes dépressifs. *Rev. méd. Liège*, 27, 390-398 (1972).
- DEVROYE A., PINCHARD A. Physiologie comparée des principaux antidépresseurs actuels. *Acta psychiat. belg.*, 71, 320-326 (1971).
- DRESSE A. *The Biological Markers of Depression. Tools for a Better Use of Antidepressant Drugs*. Puurs, Upljohn, 1982.
- KELDER J. Prediction of the Bobon clinical profile of neuroleptics from animal pharmacological data. *Psychopharmacology*, 77, 140-145 (1982).
- KIELHOLZ P. Etat actuel du traitement pharmacologique des dépressions. *Encephale*, 51, 397-408 (1962).
- KIELHOLZ P. The classification of depressions and the activity profile of the antidepressants. *Prog. Neuro-Psychopharmacol.*, 3, 59-63 (1979).
- KIELHOLZ P., POLDINGER W., ADAMS C. *Musked Depression. A Didactic Concept for the Diagnosis and Treatment of Somatized Depressions*. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 1982.
- KUPFFER D.J., SPIKER D.G., COBLE P.A., NEIL J.F., ULRICH R.F., SHAW D.H. Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Amer. J. Psychiat.*, 138, 429-434 (1981).
- LEWTI P.J. Spectral mapping, a technique for classifying biological activity profiles of chemical compounds. *Arzneimittel-Forsch.*, 26, 1295-1300 (1976).
- MERMET G. *Francoscopie*. Paris, Larousse, 1985.
- Organisation Mondiale de la Santé. *Classification Internationale des Maladies*, 9e révision (CIM-9). Genève, OMS, 1978.
- PICHOT P. Un essai de coopération européenne pour la comparaison de l'activité de trois antidépresseurs: méthodologie. *Proc. Int. Congress. CINP, Excerpta Med. Intern. Cong.*, 129, 5-10 (1966).
- PICHOT P. Les dépressions. Problèmes de vocabulaire et nosologie, pp. 1-11. In: Pichot P. (ed.), *Les Voies Nouvelles de la Dépression*. Paris, Masson, 1978.
- RISCH S.C., KALIN N.E., MURPHY D.L. Pharmacological challenge strategies: implications for neurochemical mechanisms in affective disorders and treatment approaches. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1, 238-243 (1981).
- SCHILDKRAUT J.J., ORSULAK P.J., SCHATZBERG A.F., COLE J.O., ROSENBAUM A.H. Biochemical discrimination of subgroups of depressive disorders based on differences in catecholamine metabolism, pp. 23-33. In: Usdin E., Hanin I. (eds). *Biological Markers in Psychiatry and Neurology*. Oxford, Pergamon Press, 1981.
- SPIZZER R.L., WILLIAMS J.B.W., SKODOL A.D. *International Perspectives on DSM-III*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1983.
- TMSIT-BERTHIER M., MANTANUS H., ANSSEAU M., DOUMONT A., LEGROS J.J. Methodological problems raised by CNV interpretation in psychopathological conditions, pp. 80-92. In: Ferris C., Kennel D., Koukoun-Lehman M. (eds). *Neuro-psychological Correlates of Normal Cognition and Psychopathology*. Basel, Karger, 1983.
- VAN PRAAG H.M. Central monoamine metabolism in depressions. I. Serotonin and related compounds. *Comprehens. Psychiat.*, 21, 30-43 (1980).
- ZARIFIAN E., LOO H. *Les Antidépresseurs. Aspects Biologiques, Cliniques et Thérapeutiques*. Paris, Roche, 1982.

Marc ANSSEAU

Unité de Psychiatrie Biologique  
et de Psychopharmacologie  
Centre Hospitalier Universitaire  
B-4000 Sart Tilman (Belgique)