

## PHARMACOLOGIE

Conflit d'intérêts: Aucun



**Sylvia Masson**  
Clinique de la Tivollière  
37 rue des Martyrs  
38340 Voreppe

**Françoise Schwobthaler**  
CHV Atlantia  
22 rue Viviani  
44200 Nantes  
Clinique Benjamin Franklin  
38 rue du Danemark  
56400 Brech

Auteur coordinateur:  
**Yassine Mallem**  
Unité de pharmacologie et toxicologie  
d'Oniris (Nantes)

## BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES DE L'UTILISATION DE LA FLUOXÉTINE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

La fluoxétine bénéficie d'une bonne tolérance chez le chien et le chat.

Au-delà de six mois de traitement, un sevrage progressif est préférable, notamment pour vérifier que les comportements présents avant la thérapie ne réapparaissent pas.

La fluoxétine appartient à la famille des antidépresseurs, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Il existe une spécialité vétérinaire pour le chien (Reconcile®) disponible en comprimés à croquer en plusieurs dosages, et cette molécule peut également être utilisée chez le chat. Elle présente des avantages certains pour traiter de nombreuses affections comportementales, mais quelques précautions d'emploi et contre-indications sont à connaître.

### MODE D'ACTION

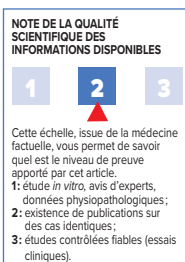
La fluoxétine et son métabolite actif, la norfluoxétine, augmentent la concentration de sérotonine dans la synapse grâce à des mécanismes d'action communs à tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [9, 12]. Elle inhibe les transporteurs présynaptiques de la sérotonine, désensibilise les autorécepteurs présynaptiques sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>, ce qui favorise la libération de sérotonine dans la fente synaptique. En plus de ces mécanismes généraux, la fluoxétine renforce l'action de la noradrénaline et de la dopamine dans le cortex préfrontal grâce à son antagonisme pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>. Comme la plupart des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, elle possède

une activité antagoniste des récepteurs histaminiques et cholinergiques, responsable de certains effets indésirables à haute dose tels que la rétention vésicale ou la constipation [3].

### PHARMACOCINÉTIQUE

La fluoxétine est largement absorbée après son administration orale. Elle est distribuée dans tous les organes, et les plus hautes concentrations sont retrouvées dans le foie et les poumons. Elle est métabolisée par le foie pour donner son principal métabolite actif: la norfluoxétine [9]. Après l'administration d'une dose de 2 mg/kg de fluoxétine, la concentration plasmatique maximale de 126,6 ng/ml de fluoxétine est atteinte en 1,8 heure et celle de 138,3 ng/ml de norfluoxétine en 12,8 heures. La demi-vie moyenne est de 6 à 18 heures pour la fluoxétine et de 49 heures pour la norfluoxétine.

L'étude sur vingt et un jours montre une concentration plasmatique stable après dix jours de traitement. La fonction hépatique, si elle est modifiée, peut diminuer la vitesse d'élimination de la fluoxétine ou de la norfluoxétine, ce qui doit conduire à la réduction des doses de fluoxétine administrées. La fonction rénale n'a pas de conséquence sur la pharmacocinétique de ces molécules.



## UTILISATION PRATIQUE

### 1. Chez le chien

La fluoxétine vétérinaire, sous le nom déposé de Reconcile®, a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* pour le traitement de l'anxiété de séparation (manifestations anxieuses en l'absence du propriétaire), ce qui a été confirmé par une étude clinique [11]. La fluoxétine est aussi efficace pour le traitement de certains troubles comportementaux (agression, stéréotypies et anxiété) [4, 13]. Les doses utilisées dans ces études sont de 1 à 2 mg/kg une fois par jour. En pratique, cette dose est souvent insuffisante pour les états impulsifs et compulsifs.

La fluoxétine est surtout la molécule de choix dans le traitement du syndrome hypersensibilité-hyperactivité au dosage de 2 à 4 mg/kg par voie orale une fois par jour [1, 8].

### 2. Chez le chat

Chez le chat, l'utilisation de fluoxétine se fait hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et les doses recommandées sont à diminuer de moitié par rapport au chien (entre 0,5 et 2 mg/kg une fois par jour). Il est possible de diluer des comprimés hydrodispersibles de fluoxétine en utilisant un générique au goût neutre, et d'ajuster la dose selon le poids du chat. Certaines pharmacies proposent des reconditionnements sous la forme de comprimés appétents.

Les indications préconisées chez le chat sont le syndrome hypersensibilité-hyperactivité, ainsi que les états anxieux productifs [6].

### EFFETS INDÉSIRABLES

La molécule bénéficie globalement d'une bonne tolérance, aussi bien chez le chien que chez le chat. Selon l'étude de Simpson et ses collaborateurs, les effets indésirables et significatifs du Reconcile® chez le chien sont : calme et léthargie (45 %), anorexie ou baisse de l'appétit (29 %), tremblements (16 %) versus respectivement 17, 11 et 4 % dans le groupe placebo [11]. Ces effets secondaires sont principalement dus à la régulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans



La fluoxétine possède une autorisation de mise sur le marché pour l'anxiété de séparation, mais elle peut aussi être utilisée pour traiter les états pathologiques impulsifs et compulsifs.

© iStock-miniseries

les membranes synaptiques en début de traitement et ne sont que transitoires (deux à trois semaines au maximum). Il est important d'informer les propriétaires pour éviter les arrêts de traitement liés à ces effets indésirables parfois spectaculaires. En pratique, lors d'inquiétude des propriétaires, il est possible de diminuer la dose pendant une dizaine de jours, puis de revenir à la dose initiale.

### CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS À CONNAÎTRE

Certaines associations médicamenteuses sont à proscrire chez le chien et le chat car elles augmentent fortement le risque de syndrome sérotoninergique. Il s'agit essentiellement des inhibiteurs de monoamines oxydases, tels que l'amitraz ou la sélégiline. Un blanc thérapeutique de deux semaines est recommandé entre ces deux types de traitement [7]. Le tramadol et le kétoconazole induisent également un risque très élevé de syndrome sérotoninergique lorsqu'ils sont associés à la fluoxétine. À l'inverse, la fluoxétine peut être combinée sans risque majeur à la gabapentine, à la prégabaline, aux nutraceutiques et au phénobarbital [2, 5, 10]. Lors d'associations, il est recommandé de commencer le second traitement à demi-dose afin de vérifier l'absence d'effets indésirables, car elles ne sont presque jamais testées par la recherche clinique [7].

### COMMENT PROCÉDER AU SEVRAGE ?

Compte tenu de sa pharmacocinétique, notamment de la très longue demi-vie de la norfluoxétine, un sevrage s'opère de façon naturelle même après un arrêt brutal du traitement. En revanche, le sevrage progressif reste intéressant au-delà de six mois de traitement pour des raisons cliniques sans lien avec une possible addiction.

Il est classique de réaliser ce sevrage petit à petit en diminuant d'abord la dose jusqu'à 1 mg/kg par jour chez le chien et 0,5 mg/kg chez le chat, puis de passer à une administration en jours alternés [7]. Cela permet de réaliser des paliers de sevrage afin de vérifier que les comportements présents avant la thérapie ne réapparaissent pas et que les apprentissages réalisés pendant le traitement sont toujours effectifs. Dans les cas où le sevrage échoue, c'est-à-dire lorsque les troubles réapparaissent partiellement ou complètement, cette procédure permet d'établir une dose minimale efficace pour le chien ou le chat en fin de traitement, de manière à la maintenir dans le temps, quitte à réessayer de sevrer régulièrement. En général, la durée du sevrage complet est d'une semaine par mois de traitement : pour un chien ou un chat ayant été traité pendant un an, le sevrage s'étend donc sur douze semaines.

## CONCLUSION

La fluoxétine est une molécule très utilisée chez le chien et le chat en médecine du comportement. Bien que son AMM ne prévoie que l'utilisation lors d'anxiété de séparation, de nombreuses études valident son utilisation dans les états impulsifs, compulsifs (doses élevées) et dans les états phobiques, anxieux ou dépressifs (doses faibles). Une baisse d'appétit et/ou une léthargie peuvent être observées en début de traitement, mais restent transitoires. Le sevrage est réalisé progressivement pour vérifier que les progrès de la thérapie sont pérennes.

## Références

1. Bleuer-Elsner S, Muller G, Beata C et coll. Effect of fluoxetine at a dosage of 2-4 mg/kg daily in dogs exhibiting hypersensitivity-hyperactivity syndrome, a retrospective study. *J. Vet. Behav.* 2021;44:25-31.
2. Cardamone L, Salzberg MR, O'Brien TJ et coll. Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *Br. J. Pharmacol.* 2013;168(7):1531-1554.
3. Crowell-Davis SL, Murray T, de Souza Dantas LM. *Veterinary Psychopharmacology*, 2<sup>nd</sup> edition. Wiley-Blackwell. 2019:336p.
4. Ibáñez M, Anzola Delgado B. Use of fluoxetine, diazepam, and behavior modification as therapy for treatment of anxiety-related disorders in dogs. *J. Vet. Behav.* 2009;4(6):223-229.
5. Igelström KM, Heyward PM. The antidepressant drug fluoxetine inhibits persistent sodium currents and seizure-like events. *Epilepsy Res.* 2012;101(1-2):174-181.
6. Kaur G, Voith VL, Schmidt PL. The use of fluoxetine by veterinarians in dogs and cats: a preliminary survey. *Vet. Rec. Open.* 2016;3(1):e000146.
7. Masson S, Bleuer-Elsner S, Muller G et coll. *Psychiatrie vétérinaire du chien*. NoLedge Editions. 2022:976p.
8. Masson S, Gaultier E. Retrospective study on hypersensitivity-hyperactivity syndrome in dogs: long-term outcome of high dose fluoxetine treatment and proposal of a clinical score. *Dog Behav.* 2018;4(2):15-32.
9. Nishimuta H, Nakagawa T, Nomura N et coll. Species differences in hepatic and intestinal metabolic activities for 43 human cytochrome P450 substrates between humans and rats or dogs. *Xenobiotica.* 2013;43(11):948-955.
10. Ribot R, Ouyang B, Kanner AM. The impact of antidepressants on seizure frequency and depressive and anxiety disorders of patients with epilepsy: is it worth investigating? *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt A):5-9.
11. Simpson BS, Landsberg GM, Reisner IR et coll. Effects of reconcile (fluoxetine) chewable tablets plus behavior management for canine separation anxiety. *Vet. Ther.* 2007;8(1):18-31.
12. Stahl SM, Muntner N. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 5<sup>th</sup> edition. Cambridge University Press. 2021:642p.
13. Yalcin E. Comparison of clomipramine and fluoxetine treatment of dogs with tail chasing. *Tierärztl. Prax. Ausg. K Kleintiere Heimtiere.* 2010;38(05):295-299.