

ANTIDÉPRESSEURS, et autres antalgiques/dopants émotionnels

Igor THIRIEZ (2015)

ASPECTS HISTORIQUES

Comment la dépression était-elle traitée avant la découverte des antidépresseurs ?

Quel est le premier antidépresseur officiel ?

Comment ont été découverts les IMAOs ?

Comment ont été découverts les tricycliques ?

Pourquoi un tel succès ?

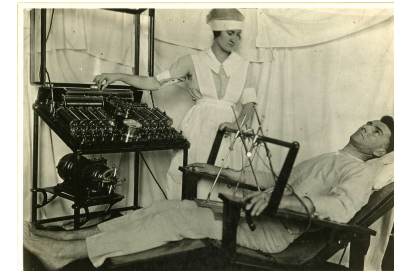
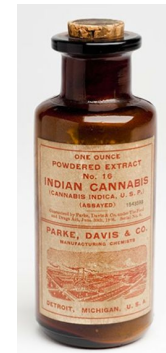
Quelles en sont les limites ?

Quelle classe a remporté la victoire ?

Pourquoi ?

L'antidépression avant les ATD

- Traitements plus ou moins adaptés à la sévérité et à la présentation clinique
- Sédation et cures de sommeil
 - (19^{ème} siècle) opium, laudanum, cannabis, puis...
 - (20^{ème} siècle) ...barbituriques, chloral, anti-H1
 - Peu efficace et dangereux
- Convulsivothérapie (électrique+++)
 - Efficace mais virages et rechutes
- Psychostimulants
 - Cocaïne puis amphétamines puis isoniazide
 - Efficaces chez certains (les plus apathiques et ralentis)
 - Aggravants chez d'autres (angoisse et raptus)
 - Dangereux et addictogènes



À la recherche de l'adrénergie

Adrénaline et cocaïne : dégradation digestive
Recherche analogue actif par voie orale

Ephedra Vulgaris → éphédrine

Plante rare

Synthèse chimique → **amphétamine**

Psychostimulant

Euphorisant

Anorexigène

Commercialisation → Benzédrine®



Dérivés psychostimulants, anorexigènes,
antidépresseurs, décongestionnants etc.

Métamphétamine

MDMA : ecstasy

Benfluorex : Médiator®

Pseudoéphédrine

Bupropion : Zyban®

Méthylphénidate : Ritaline®

Etc.

Usages médicaux & détournés

- Bronchodilatateur dans l'asthme

- Décongestionnant

- Antidépresseur

Le seul « officiel » jusqu'à la fin des années 50

Largement prescrit jusqu'à la fin des années 60

- Dopant/Stimulant

Militaires (seconde guerre mondiale+++)

Etudiants

Ouvriers/Chauffeurs de camions/Hommes d'affaire

Sportifs

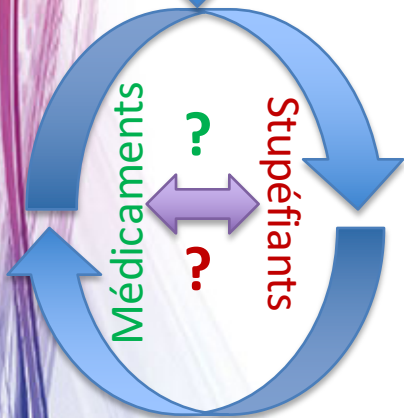
Sexe

Narcoleptiques

- Récréatif/Euphorisant/Hallucinogène

- Amaigrissant/Obésité

- TDAH



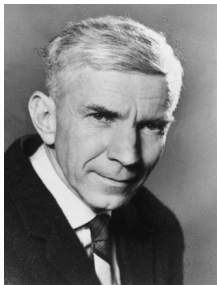
De joyeux tuberculeux...

- 1951 : l'iproniazide (dérivé de l'isoniazide) est mis sur le marché pour le traitement de la tuberculose
- L'efficacité anti-tuberculeuse est modeste mais...
- Des effets secondaires psychiatriques sont notés
 - *Agitation*
 - *Excitation*
 - *Euphorie*
- La molécule est expérimentée en psychiatrie
 - *Effets contraires à ceux des neuroleptiques*
 - « *Psycho-energizer* »
- 1957 : Nathan Kline publie ses observations et résultats
- 1958 : 400 000 patients sont traités aux USA



...et un neuroleptique raté

- 1956 : Roland Kuhn veut poursuivre ses études sur le Largactil® mais son prix est trop élevé (Rhône-Poulenc).
- Il demande à un autre laboratoire (Geigy) de lui procurer une molécule proche.
- Il obtient l'imipramine, un dérivé de la chlorpromazine



- *Première étude non concluante : absence des effets thérapeutiques observés avec la chlorpromazine mais...*
- *Conviction d'une action antidépressive*
- *Seconde étude sur des patients déprimés : les trois quart sont guéris ou nettement améliorés*
- 1957 : Nathan Kline publie ses résultats
- Retentissement mondial

HYPOTHÈSES MONOAMINERGIQUES

Comment différencier déprime et dépression ?

Quelles différences entre humeur et émotions ?

Quelles monoamines sont les plus impliquées dans la dépression ?

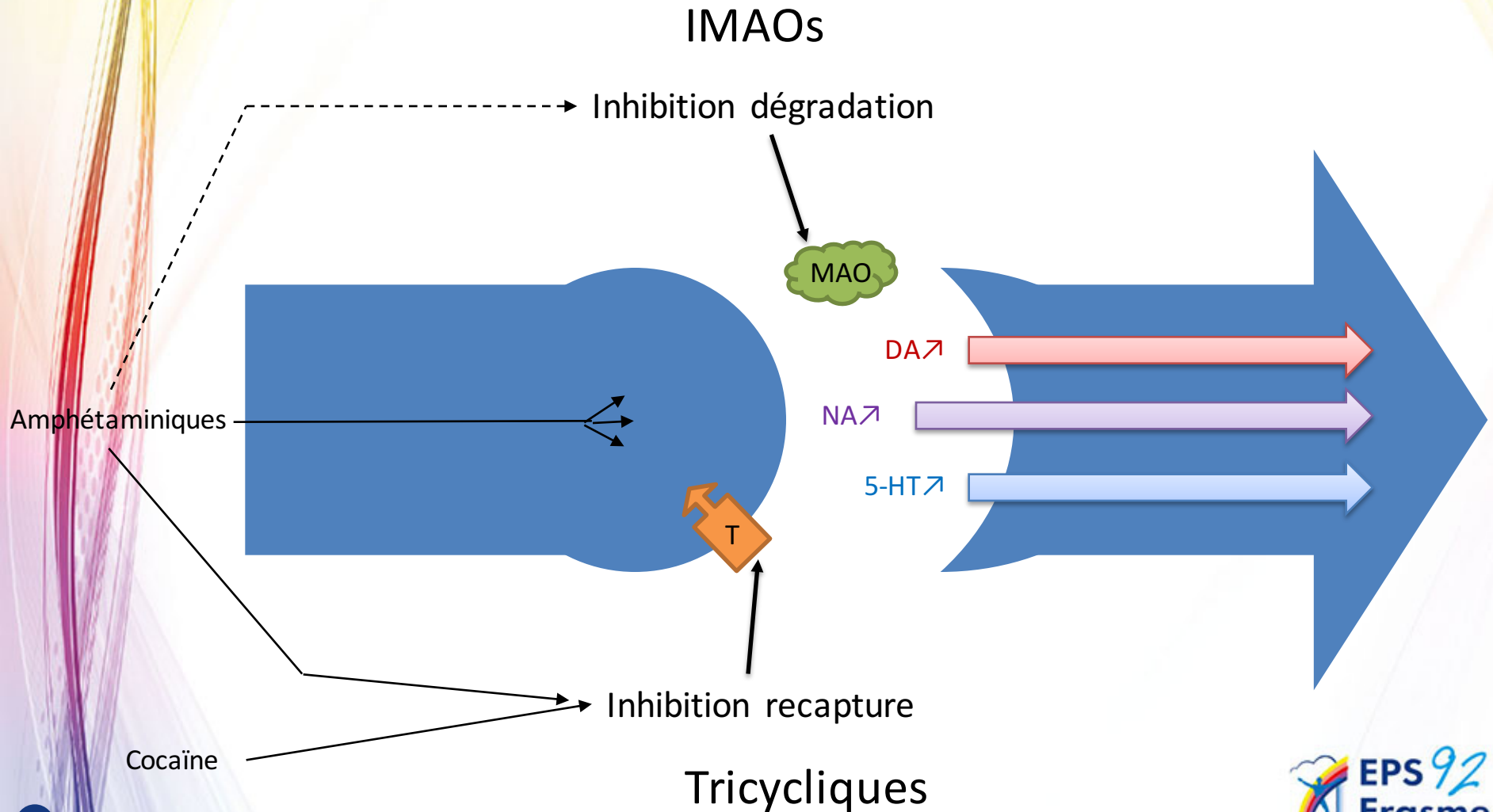
Qu'est-ce que l'hypothèse monoaminergique de la dépression ?

Quelles en sont les limites ?

Quelle monoamine a remporté la victoire ?

Pourquoi ?

Les monoamines impliquées...



Des hypothèses échafaudées...

1. Dépression = déficit en monoamine(s)

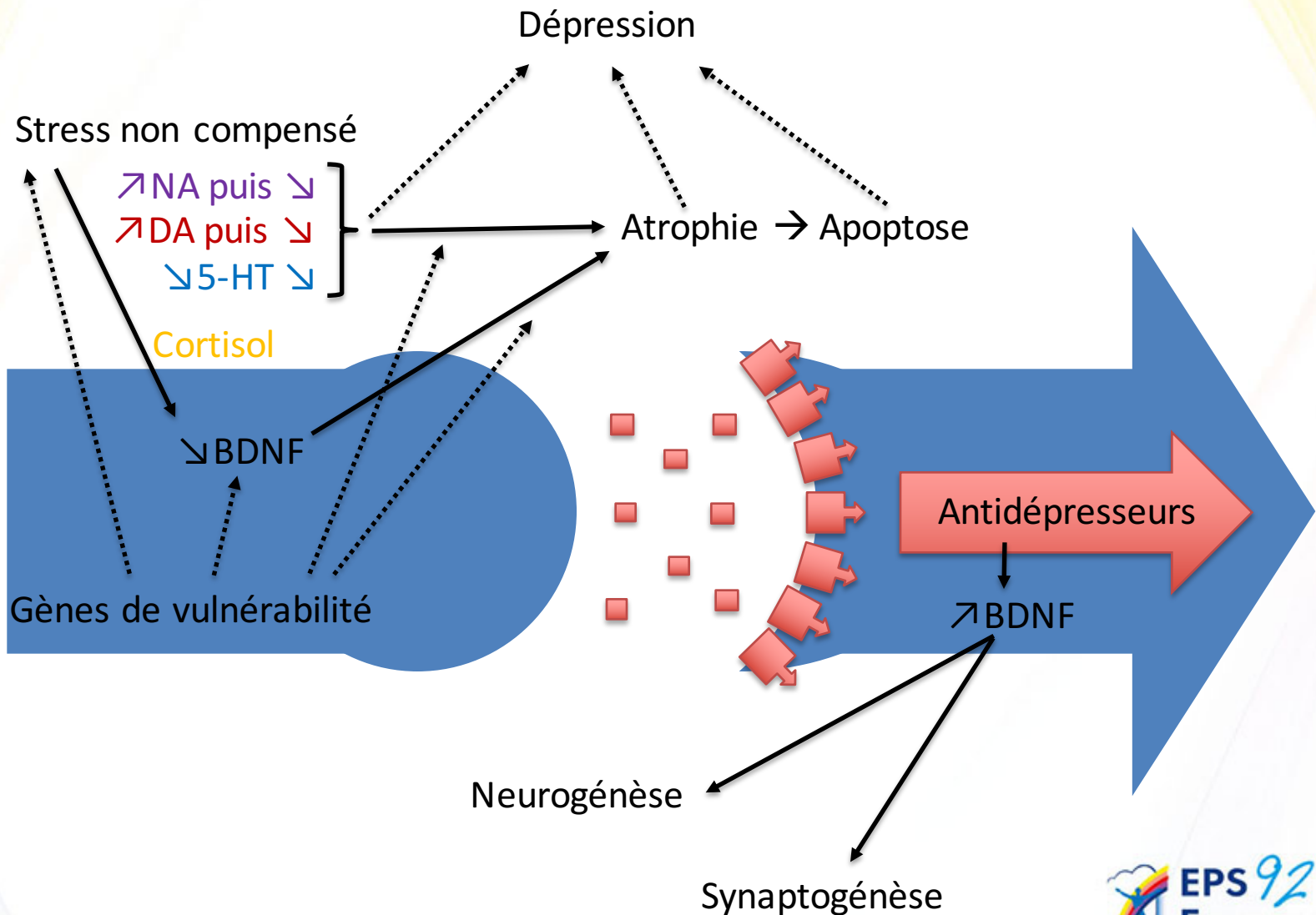
- $\nearrow$ monoamines dans l'espace synaptique $\rightarrow$ antidépresseurs
- $\searrow$ monoamines dans l'espace synaptique $\rightarrow$ dépressogènes
- Hypothèse non confirmée depuis les années 60
- N'explique pas le délai d'action et la nécessité d'une prise au long cours

2. Dépression = désensibilisation des récepteurs post-synaptiques aux monoamines

- Déficit en monoamine(s) $\rightarrow$ sensibilisation de ces récepteurs
- Densification des récepteurs $\rightarrow$ mauvaise propagation du signal
- $\nearrow$ monoamines dans l'espace synaptique $\rightarrow$ désensibilisation
- Meilleure prise en compte du délai d'action des antidépresseurs
- Hypothèse pas suffisamment confirmée

3. Dépression = altération expression génique...

Des hypothèses illustrées



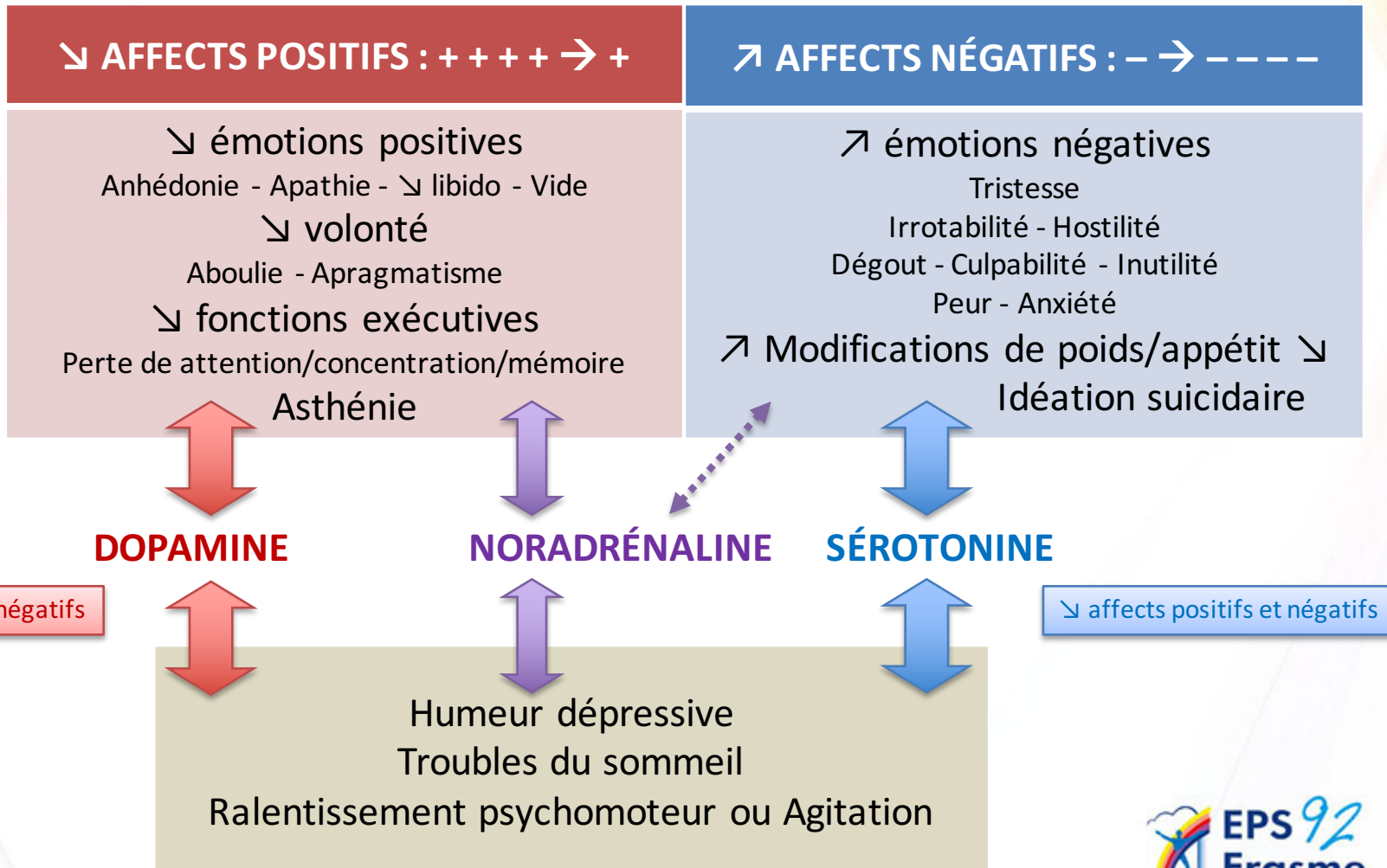
...mais une tolérance limitée

Amphétaminiques	IMAOs	Tricycliques
Cardiovasculaires Crise hypertensive HTAP Valvulopathies Neurologiques Hyperthermie Convulsions Coma Psychiatriques Agitation Délire Hallucination Addictions	Interactions +++ Crise hypertensive Tyramine : IMAO irréversible → régime Décongestionnants Psychostimulants Antidépresseurs NA Syndrome sérotoninergique Antidépresseurs 5-HT Triptans Lithium Carbamazépine Opiacés	Anti-H₁ : antihistaminiques Sédation Prise de poids Anti-M₁ : anticholinergiques Sécheresse Constipation/Rétention urinaire Troubles de l'accomodation visuelle Sédation/ Confusion/Agitation (âge+) Anti-α₁ : hypotenseurs Hypotension orthostatique Vertiges/Sédation/Malaises Blocage canaux Na⁺ (surdosage) Cerveau : convulsions, coma Cœur : tb rythme, arrêts cardiaques
DA – NA – 5-HT	NA – 5-HT – DA	5-HT – NA

Efforts de recherche de produits plus sélectifs



Et sinon, en pratique ?



SECONDE GÉNÉRATION

Quels sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ?

Que signifie « sélectif » ?

Quels sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ?

Sont-ils plus efficaces que les ISRS ?

Les neuroleptiques sont-ils antidépresseurs ?

Les neuroleptiques sont-ils régulateurs d'humeur ?

Les tricycliques et IMAOs sont-ils dépassés ?

ISRS : vraiment sélectifs ?

Rational Drug Design

- Objectif d'optimisation des tricycliques
 - *Conserver le mécanisme supposé le plus thérapeutique : IRS*
 - *Sans les effets indésirables : anti-H1, anti-M1, anti- α_1 et canaux Na^+*
- Résultat plutôt satisfaisant
 - *Efficacité équivalente*
 - *Meilleure tolérance (sélectif = plus sélectif)*
- Première molécule commercialisée dans les années 80
- Extension massive des prescriptions
- Extensions des indications
 - *Troubles anxieux*
 - *Boulimie, dysphorie prémenstruelle etc.*
- Idéalisation/diabolisation



Fluoxétine : Prozac® (1988)

- Profil pharmacologique :
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS)*
 - *Désinhibition noradrénaline et dopamine (DIND) : antagonisme 5-HT_{2c}*
 - *Inhibition recapture noradrénaline (IRN) à doses élevées*
- Profil clinique : le plus **activateur/stimulant** des ISRS
 - *À privilégier en cas de réduction des affects positifs, d'asthénie, d'hypersomnie, de ralentissement etc.*
 - *À utiliser avec prudence en cas d'augmentation importante des affects négatifs, notamment si anxiété et insomnies marquées*
 - *Le moins sédatif et pourvoyeur de prise de poids (au début)*
- Longue demi-vie : sevrage plus facile (buvable+)
- Inhibiteur CYP2D6 : ↗neuroleptiques, ↗tricycliques
- AMM : EDM (> 8ans), TOC, Boulimie

Sertraline : Zoloft® (1996)

- Profil pharmacologique
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS)*
 - *Inhibition recapture dopamine (IRD) : faible*
 - *Action récepteurs σ_1 : caractéristiques psychotiques ? (sigma enigma)*
- Profil clinique : plutôt **activateur/stimulant**
 - *À privilégier en cas de réduction des affects positifs, d'asthénie, d'hypersomnie, de ralentissement etc.*
 - *À utiliser avec prudence en cas d'augmentation importante des affects négatifs*
- ↗ IRD par association au bupropion (« Well-oft »)
- AMM : EDM (récidives), TPA, TOC (> 6 ans), TAS, ESPT

Paroxétine : Deroxat® (1992)

- Profil pharmacologique
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS)*
 - *Inhibition recapture noradrénaline (IRN) à doses élevées*
 - *Anticholinergique : antagonisme M_1*
- Profil clinique : le plus **calmant/sédatif** des ISRS
 - *À privilégier en cas d'augmentation importante des affects négatifs*
 - *À éviter en cas de réduction importante des affects positifs et de dysfonctionnement sexuel (effet coton important)*
- Demi-vie courte : sevrage plus difficile (buvable+)
- Inhibiteur CYP2D6 : ↗neuroleptiques, ↗tricycliques
- AMM : EDM, TOC, TPA, TAS, TAG, ESPT

Fluvoxamine : Floxyfral® (1984)

- Profil pharmacologique :
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS)*
 - *Action récepteurs σ_1 : caractéristiques psychotiques ? (sigma enigma)*
- Profil clinique : **calmant/sédatif**
 - *À privilégier en cas d'augmentation importante des affects négatifs*
 - *Moins avantageux si réduction importante des affects positifs*
- Moins étudié, moins prescrit car
 - *Pas d'indication pour l'EDM aux USA*
 - *Demi-vie courte → 2 prises par jour*
 - *Inhibition CYP1A2 : ↗ tricycliques, ↗ clozapine, ↗ olanzapine etc.*
 - *Inhibition CYP3A4 : ↗ tricycliques, ↗ mirtazapine, ↗ pilule etc.*
- AMM : EDM, TOC

Citalopram : Seropram[®] (1994)

- Profil pharmacologique : 2 énantiomères (R et S)
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS) (énantiomères R et S)*
 - *Antihistaminique : antagonisme H_1 (énantiomère R)*
 - *Énantiomère R inhibe S à faibles doses*
- Profil clinique : plutôt **calmant/sédatif**
 - *À privilégier en cas d'augmentation importante des affects négatifs*
 - *Moins avantageux si réduction importante des affects positifs*
- Allongement intervalle QT_C : associations
 - *Aux NL de première génération : contre-indiquée*
 - *Aux antidépresseurs : déconseillée*
 - *Aux antihistaminiques : déconseillée*
 - *Aux neuroleptiques atypiques : déconseillée*
- AMM : EDM, TPA

Escitalopram : Seroplex[®] (2002)

- Profil pharmacologique :
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS)*
 - *Énantiomère S/~~Énantiomère R~~ du citalopram*
 - *Efficace à plus faibles doses que le citalopram*
 - *Le plus sélectif des ISRS, le plus « pur »...*
- Profil clinique : le plus **neutre** des ISRS
 - *Convient à la plupart des symptomatologies dépressives*
 - *↗ affects négatifs*
 - *↘ affects positifs*
 - *↗ affects négatifs + ↘ affects positifs*
- Allongement intervalle QT_C : associations
- AMM : EDM, TPA puis TAG, TAS, TOC

IRSN : 2 mécanismes > 1 ?

- Objectif d'optimisation des ISRS
 - *Rajouter un mécanisme supposé thérapeutique : IRN*
 - *Puis un autre : IRN → IRD dans le cortex préfrontal*
 - *Donc augmenter l'efficacité antidépressive*
 - *Rajouter une indication thérapeutique : douleur physique*
 - *Sans rajouter d'effets secondaires*
- Résultat mitigé
 - *Pas de preuves solides d'une efficacité supérieure*
 - *De nouveaux effets indésirables sympathomimétiques : HTA, sudation*

Venlafaxine : Effexor® (1998)

- Profil pharmacologique :
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS) : $\nearrow$ à faible dose*
 - *Inhibition recapture noradrénaline (IRN) : $\nearrow$ à forte dose*
 - *Inhibition recapture dopamine (IRD) : $\nearrow$ à forte dose*
- Profil clinique : dépendant de la dose
 - *Calmant/Sédatif* à faible dose, si augmentation prédominante des affects négatifs
 - *Activateur/Stimulant* à forte dose, si réduction prédominante des affects positifs
- HTA dose dépendante (sudation et rétention urinaire)
- Sevrage difficile malgré la forme LP
- AMM : EDM (récidives), TAG, TAS, TPA

Duloxétine : Cymbalta® (2004)

- Profil pharmacologique :
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS) +++*
 - *Inhibition recapture noradrénaline (IRN) ++*
 - *Inhibition recapture dopamine (IRD) +*
- Profil clinique : plutôt **activateur/stimulant**
 - *À privilégier en cas de réduction des affects positifs, et notamment si ralentissement cognitif (attention/mémoire/concentration)*
 - *À utiliser avec prudence en cas d'augmentation importante des affects négatifs*
 - *À privilégier en cas de douleur physique : musculosquelettique, neuropathique ou fibromyalgique*
- Plan de gestion des risques ANSM (foie, CYP2D6 etc.)
- AMM : EDM, TAG, douleur neuropathique (diabète)

Milnacipran : Ixel[®] (1996)

- Profil pharmacologique :
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS) ++*
 - *Inhibition recapture noradrénaline (IRN) +++*
 - *Inhibition recapture dopamine (IRD) ++*
- Profil clinique : le plus **activateur/stimulant** des IRSN
 - *À privilégier en cas de réduction des affects positifs, et notamment si ralentissement cognitif (attention/mémoire/concentration)*
 - *À utiliser avec prudence en cas d'augmentation importante des affects négatifs*
 - *À privilégier en cas de douleur physique : musculosquelettique, neuropathique ou fibromyalgique*
- Pas de forme LP : 2 prises journalières recommandées
- HTA dose dépendante (sudation, rétention)

Les autres antidépresseurs

- Plusieurs mécanismes
 - *IRND : inhibition recapture noradrénaline et dopamine*
 - *DIND : désinhibition noradrénaline et dopamine*
 - *DINS : Désinhibition noradrénaline et sérotonine*
 - *Agonisme $MT_1 + MT_2$: Agonisme mélatoninergique*
 - *Agonisme partiel $5-HT_{1A}$: stabilisateur sérotonine ?*
- Plusieurs classes
 - *Psychostimulants : bupropion, méthylphénidate*
 - *Antidépresseurs : agomélatine, mirtazapine, miansérine*
 - *Anxiolytiques : buspirone*
 - *Neuroleptiques : quétiapine, aripiprazole, clozapine, olanzapine etc.*

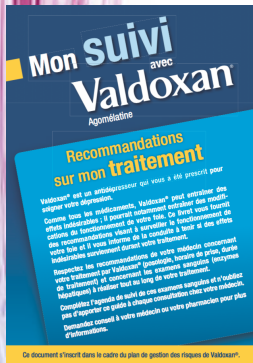
Bupropion : Zyban[®] (2001)

Profil pharmacologique :

- *Inhibition recapture noradrénaline (IRN)*
- *Inhibition recapture dopamine (IRD)*
- Profil clinique : **activateur/stimulant**
 - *À privilégier en cas de réduction des affects positifs, d'asthénie, d'hypersomnie, de ralentissement cognitif etc.*
 - *À privilégier si réduction des affects positifs persistante ou aggravée sous ISRS : potentialisation(ex. « Well-oft ») ou substitution*
 - *Pas de diminution de libido ni de prise de poids, ni de sédation*
- Surveillance renforcée ANSM (convulsions, abus etc.)
- Inhibiteur CYP2D6 : ↗neuroleptiques, ↗tricycliques
- AMM : sevrage tabagique seulement...

Agomélatine : Valdoxan® (2009)

- Profil pharmacologique :
 - *Désinhibition noradrénaline et dopamine (DIND) : antagonisme 5-HT_{2C}*
 - *Resynchronisation circadienne : agonisme mélatoninergique MT₁ et MT₂ (+ synchronisation DIND ?)*
- Profil clinique : plutôt **activateur/stimulant**
 - *À privilégier en cas de réduction prédominante des affects positifs, notamment si anhédonie, troubles de la libido et du sommeil*
 - *À privilégier si réduction des affects positifs persistante ou aggravée sous ISRS : potentialisation ou substitution*
 - *À éviter ou utiliser avec prudence si augmentation importante des affects négatifs*
- Plan de gestion des risques ANSM (foie, CYP1A2, etc.)
- Mauvaise réputation de Servier...



Mirtazapine : Norset® (1999)

- Profil pharmacologique :
 - *Désinhibition noradrénaline et sérotonine (DINS) : antagonisme α_2 → « section du câble du frein NA » + « appui sur accélérateur 5-HT »*
 - *Désinhibition NA et DA (DIND) : antagonisme 5-HT_{2C}/5-HT_{2A}*
 - *Antihistaminique : antagonisme H₁*
 - *Antinauséux : antagonisme 5-HT₃ (stimulation appétit)*
- Profil pharmacologique : **sédatif/calmant**
 - *À privilégier si insomnie importante et ↗ des affects négatifs*
 - *Moins sédatif et plus stimulant si la dose augmente*
 - *Synergie avec IRSN et autres inhibiteurs de recapture des monoamines (mirtazapine + venlafaxine = « kérosène de fusée californien »)*
- Bonne tolérance sexuelle et gastro-intestinale...
- ...mais sédation et prise de poids !

Miansérine : Athymil® (1978)

- Profil pharmacologique : proche mirtazapine
 - Désinhibition noradrénaline et sérotonine (DIN~~S~~) : antagonisme α_2 → « section du câble du frein NA » + « ~~appui sur accélérateur 5-HT~~ »
 - Désinhibition NA et DA (DIND) : antagonisme 5-HT_{2C}/5-HT_{2A}
 - Antihistaminique : antagonisme H₁
 - Antinauséeux : antagonisme 5-HT₃
 - Hypotenseur : antagonisme α_1
- Profil pharmacologique : **sédatif/calmant**
 - À privilégier si insomnie importante et ↗ des affects négatifs
 - Synergie avec les inhibiteurs de recapture des monoamines
 - Principalement utilisé comme hypnotique et/ou potentialisateur
- Bonne tolérance sexuelle et gastro-intestinale
- ...mais sédation, hypotension et prise de poids !

Buspirone : Buspar[®] (1986)

- Profil pharmacologique
 - *Agonisme partiel 5-HT_{1A} : stabilisation transmission 5-HT*
 - *Présynaptique : $\nearrow$ transmission (antidépresseur ?)*
 - *Postsynaptique : $\searrow$ transmission (anxiolytique ?)*
- Profil clinique : anxiolytique et potentialisateur ATD
 - *Alternative au BZD avec moindre sédation*
 - *Potentialisateur souvent associé aux ISRS et IRSN (peu efficace)*
 - *Bonne tolérance sexuelle (restauration libido sous ISRS ?)*
- Demi-vie courte : 2 à 3 prises journalières
- Délai d'action retardé (similaire à celui des ATD)
- AMM : anxiété, TAG

Tianeptine : Stablon® (1987)

- Profil pharmacologique : atypique
 - *Stimulation recapture sérotonine : hypothèse initiale*
 - **Modulation glutamatergique** : restauration neuroplasticité
- Profil clinique : neutre
 - *Délai d'action inférieur à celui des autres ATD*
 - *Bonne tolérance sexuelle*
 - *Peu voire pas de sédation*
 - *Pas de prise de poids*
- Demi-vie courte : 3 prises journalières
- Réglementation type stupéfiant
 - *Abus et/ou pharmacodépendance (1/1000)*
 - *Prescription limitée à 28 jours sur ordonnance sécurisée*
- AMM : EDM

Vortioxétine : Brintellix® (201?)

- Profil pharmacologique : « multimodal »
 - *Inhibition recapture sérotonine (IRS)*
 - *Stabilisation 5-HT : agonisme partiel 5-HT_{1A} (anxiolyse)*
 - *Antagonisme 5-HT₃*
 - *Antagonisme 5-HT-7 : procognitif ?*
 - *Agonisme partiel 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} : ?*
- Profil clinique : **neutre ?**
- Peut-être « multimodal » mais pas plus efficace ni mieux toléré
 - *Non infériorité face à l'agomélatine et la duloxétine*
 - *Tolérance similaire à celle des ISRS*
- AMM : EDM

Neuroleptiques = antidépresseurs ?

	Quétiapine	Clozapine	Olanzapine	Aripiprazole
DIND	+	+	+	-
5-HT _{1A}	+	+	-	+
DINS	+	+	-	-
IRN	+	-	-	-

- Les neuroleptiques les plus « antidépresseurs » sont les neuroleptiques les moins dépressogènes
 - *Ceux qui freinent le moins la transmission dopaminergique*
 - *Ceux dont l'antagonisme D₂ est le plus atténué*
 - *Ceux qui sont considérés comme les plus « atypiques »*
 - *Antagonisme 5-HT_{2A}, Antagonisme 5-HT_{2C} (DIND)*
 - *Agonisme partiel 5-HT_{1A}*
 - *Agonisme partiel D₂, dissociation rapide D₂ (H&R)*

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Quelle est la différence entre une réponse et une rémission ?

Quels sont les symptômes dépressifs résiduels les plus fréquents ?

Les antidépresseurs sont-ils indiqués dans la dépression d'intensité modérée ?

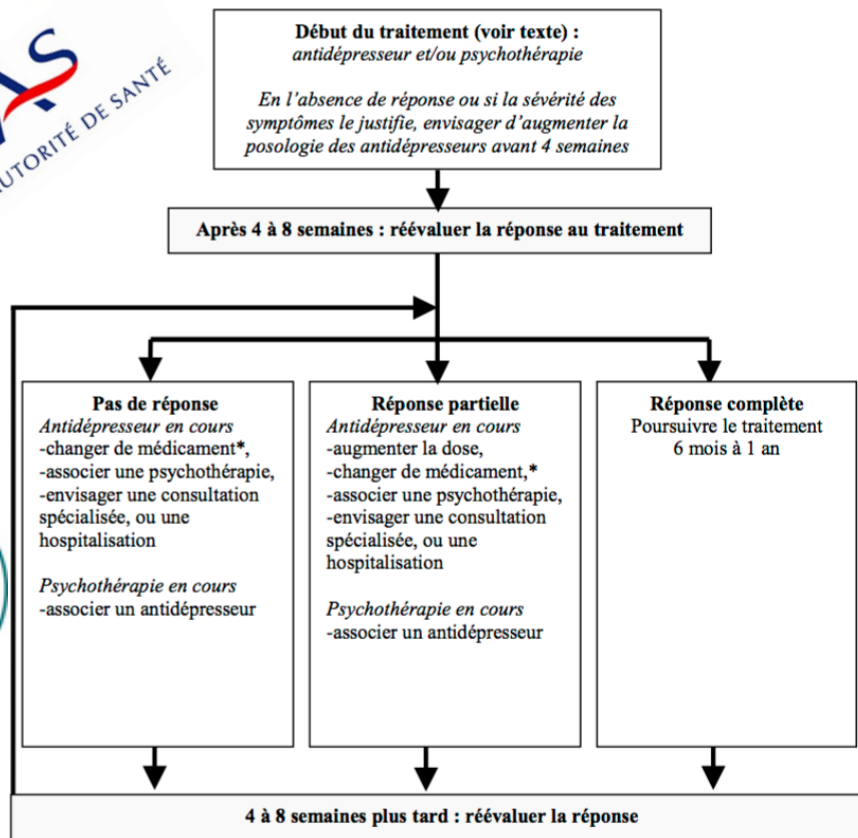
Quelle classe choisir en première intention ?

Faut-il privilégier la substitution ou la potentialisation ?

Combien de temps le traitement doit-il être maintenu ?

Qu'est-ce que le rétablissement ?

Recommandations ?



Critères d'appréciation :

- intensité des symptômes,
- risque suicidaire
- statut fonctionnel,
- observance,
- effets secondaires,
- comorbidités psychiatriques (y compris l'abus d'alcool ou d'autres drogues),
- comorbidités organiques,
- virage maniaque

L'appréciation de la gravité de ces critères guide les propositions thérapeutiques

NICE National Institute for Health and Care Excellence



*choisir soit un antidépresseur d'une autre classe, ou, en cas d'impossibilité, un autre antidépresseur de la même classe

En première intention...

- ATD indiqué si dépression modérée à sévère
- Prise en compte facteurs spécifiques au patient
 - *ATCD psychiatriques/somatiques*
 - *Efficacité/Tolérance des traitements précédents*
 - *Préférences du patient*
- Privilégier la classe la mieux tolérée : ISRS
 - *Si $\nearrow$ affects négatifs : escitalopram, paroxétine*
 - *Si $\searrow$ affects positifs : escitalopram, fluoxétine, sertraline*
- Caractéristiques psychotique $\rightarrow$ + ATP atypique
- Ne pas oublier les traitements non médicamenteux
 - *Psychothérapies : TCC, TIP*
 - *ECT : indications spécifiques*

1. En cas de rémission

- Rémission = absence de symptômes résiduels
 - *1/3 des patients après 1 traitement*
 - *2/3 des patients après 4 traitements*
- Rémission > 6 mois = rétablissement
- La rechute survient avant le rétablissement (< 6 mois)
- La récurrence survient après le rétablissement (> 6 mois)
- Taux de rechute/récurrence :
 - *10% sous traitement*
 - *50% sous placebo*
- Durée du traitement :
 - *6 mois à 1 an après le premier épisode*
 - *Illimitée à partir du troisième épisode*

2. En cas de non réponse

- Non réponse = réduction des symptômes < 50%
 - *1/3 des patients après le premier traitement*
- Privilégier la **substitution**
 - *Privilégier un autre ISRS*
 - *Privilégier IRSN (ex. venlafaxine) après échec de 2 ISRS*
 - *Puis envisager mirtazapine/miansérine ou tricyclique*
 - *Sans oublier agomélatine, tianeptine, IMAO*
- Avant la **potentialisation**
 - *Privilégier quétiapine, aripiprazole, lithium*
 - *Puis mirtazapine, olanzapine, rispéridone, T₃*
 - *Enfin bupropion, buspirone, lamotrigine*
- Ne pas oublier la psychothérapie (TCC +++)

Antipsychotiques
à faibles doses !!!

3. En cas de réponse insuffisante

- Réponse = réduction des symptômes > 50%
 - *2/3 des patients après le premier traitement*
 - *La moitié d'entre eux n'atteignent pas la rémission*
- Symptômes résiduels les plus fréquents
 - *Asthénie*
 - *Troubles du sommeil*
 - *Troubles de la concentration*
- Attendre encore un peu (2 à 4 semaines)
- Privilégier la **potentialisation**, notamment si :
 - *Bonne tolérance*
 - *Substitution peu ou non efficace*
- Privilégier la **substitution** si mauvaise tolérance

↓
Symptômes ou effets
secondaires ???



QUELQUES SOURCES



PSYCHOPHARMACOLOGY
INSTITUTE

