

NEUROLEPTIQUES, ANTIPSYCHOTIQUES et autres camisoles (chimiques) désaliénantes

Igor THIRIEZ (2015)

ASPECTS HISTORIQUES

Quels médicaments sont utilisés en psychiatrie avant l'arrivée des neuroleptiques ?

Comment a-t-on découvert la « neurolepsie » ?

Qui peut-être crédité de cette découverte ?

Comment définir la neurolepsie ?

Quel est le premier neuroleptique commercialisé ?

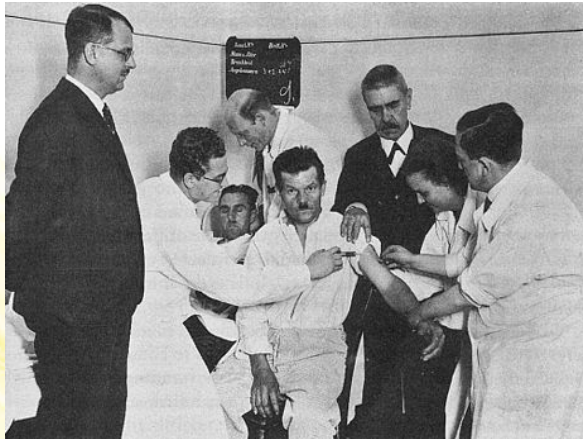
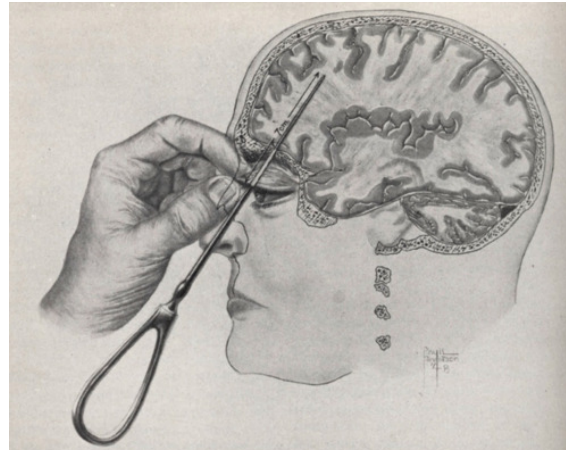
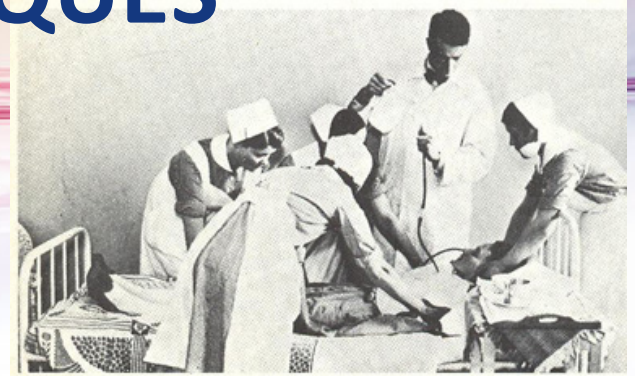
Neuroleptique/antipsychotique : quelle(s) différence(s) ?

Pourquoi un tel succès ?

Quelle est la principale limite de ce succès ?

AVANT LES NEUROLEPTIQUES

Et un peu après aussi...



La psychiatrie des années 40

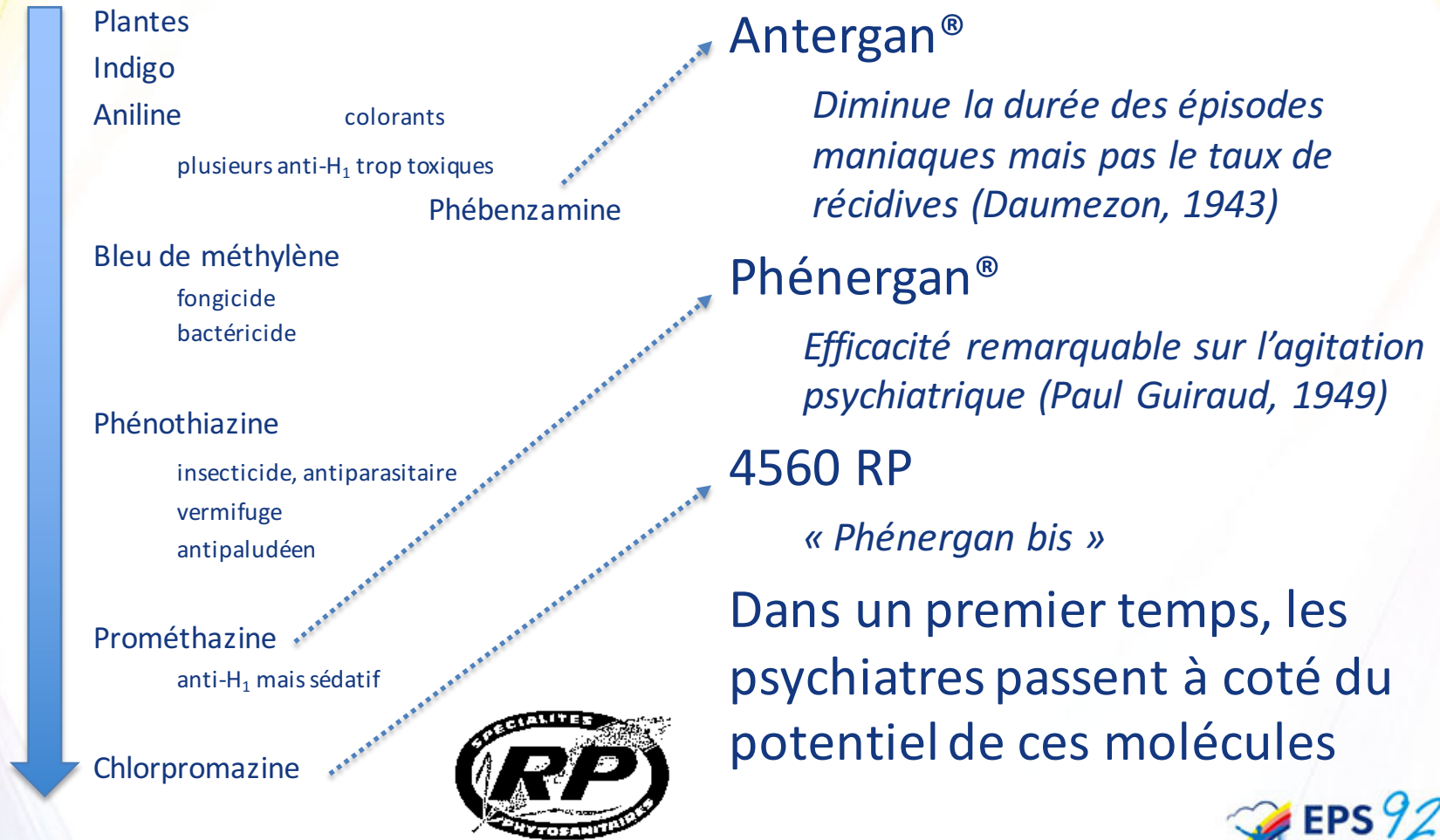
- C'est la crise : peu d'efficacité, peu de scientificité
- De belles descriptions cliniques, de fines observations sans grande cohérence ni corroboration, notamment anatomopathologique
- Des moyens thérapeutiques limités aux cures et aux chocs :
 - *Cures de sommeil/hibernation/coma : chloral, barbituriques, anti-H₁, malariothérapie (1917), choc insulinique (1933)*
 - *Convulsions : choc au cardiazol (1932) ou électrique (1938)*
 - *Psychochirurgie = lobotomie (1935)*
- Des conséquences asilaires mises en cause

Expérimentations chimiques

- Objectifs = exploration des maladies mentales et induction de la parole plutôt que sédation et éradication des symptômes
 - *Narco-analyse aux barbituriques*
 - *Choc amphétaminique*
 - *Mescaline*
 - *LSD*
- Conséquences = études de modèles +/- expérimentaux et +/- approximatifs de maladies mentales
 - *Intérêt théorique : meilleure compréhension de certains mécanismes pathogéniques*
 - *Intérêt pratique : très limité, notamment sur le plan thérapeutique*



Sédation anti-histaminique



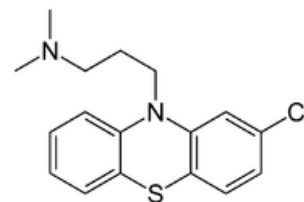
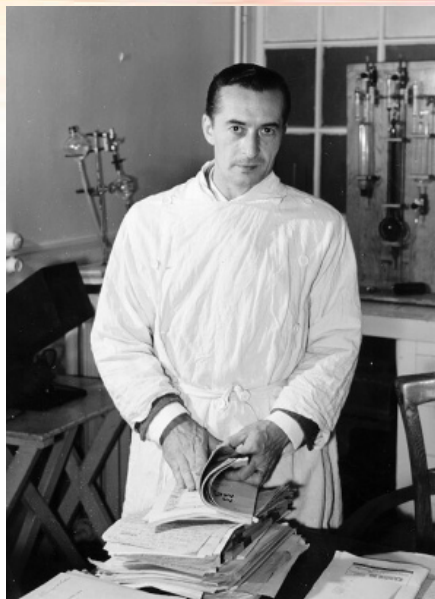
De l'anesthésie à la psychiatrie

- Le chirurgien Henri Laborit développe ses « cocktails lytiques » (anesthésiques) associant :
 - Curares
 - Antalgiques, notamment morphiniques
 - Sédatifs, notamment barbituriques et anti-H₁
- Après y avoir incorporé la prométhazine (Phénergan®), il constate un « état d'indifférence du malade pour son environnement »
- Il sollicite le laboratoire Rhône-Poulenc pour obtenir un dérivé qui accentuerait cet effet ultérieurement nommé « ataraxie ».
- Il obtient la chlorpromazine (4560 RP)

De l'ataraxie à la neurolepsie

- Laborit incite les psychiatres à essayer ces produits dont les effets s'apparentent selon lui à une « lobotomie chimique ».
- Delay et Deniker expérimentent avec succès le 4560 RP sur 38 cas de psychose à Sainte-Anne et constatent :
 - Indifférence apparente
 - Retard de réponse aux stimulations extérieures
 - Neutralité émotionnelle et affective
 - Diminution de l'initiative et des préoccupations
 - Absence d'altération de la conscience vigile et des facultés intellectuelles
- La chlorpromazine est commercialisée fin 1952 sous le nom de Largactil® (large action).

CHLORPROMAZINE : LARGACTIL®



Une révolution psychiatrique

- 1955 : 5 millions de malades traités dans le monde
- Delay et Deniker créent le nom « neuroleptique » :
 - ataraxie
 - sédation
 - réduction des troubles psychotiques
 - syndrome extra-pyramidal
 - action sous corticale
- Aux USA : tranquillisant majeur ou antipsychotique
- 1956 : levomépromazine (Nozinan®)
- 1957 : Paul Janssen synthétise l'halopéridol (Haldol®)
 - entre 50 et 100 fois plus puissant que le Largactil®
 - moins d'effets secondaires

HALOPÉRIDOL : HALDOL®

Hallucinating and delusional?



Consider the advantages of starting her on HALDOL® (haloperidol)

Acts promptly
to improve
disordered thought
and perception

HALDOL haloperidol has been found highly effective in reducing or eliminating delusions and hallucinations, even in some patients refractory to previous drug therapy. "Symptom control is achieved rapidly, with many patients showing distinct improvement in a few days to a week" — frequently within a few hours when the intramuscular form is used for initial control of acutely agitated psychotic states.

Usually
leaves patients
relatively alert
and responsive

Although some instances of drowsiness have been observed, marked sedation with HALEDOL haloperidol is rare. In fact, this drug has been reported to increase activity in some underactive patients, while in hyperactive patients it usually reduces activity to a normal level without sedation. HALEDOL haloperidol has been found to "normalize" behavior and produce a sensitivity to the environment that allows more effective use of the social milieu and the therapeutic community.

Reduces
likelihood of
certain adverse
reactions

HALDOL, haloperidol, a butyrophenone, avoids or minimises many of the problems associated with the phenothiazines. The most commonly noted side effects of HALDOL, haloperidol – extrapyramidal reactions – are usually dose-related and readily controlled with antiparkinson drugs.

Transient hypotension occurs rarely; severe orthostatic hypotension has not been reported. HALDOL is also unlikely to cause hepatic damage, serious hematologic reactions, photosensitivity reactions and skin rashes. Ocular damage and pigmentation changes have not been reported.

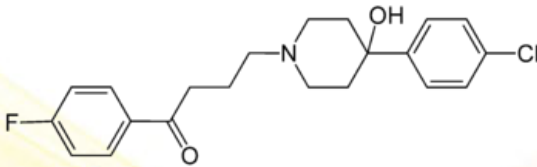
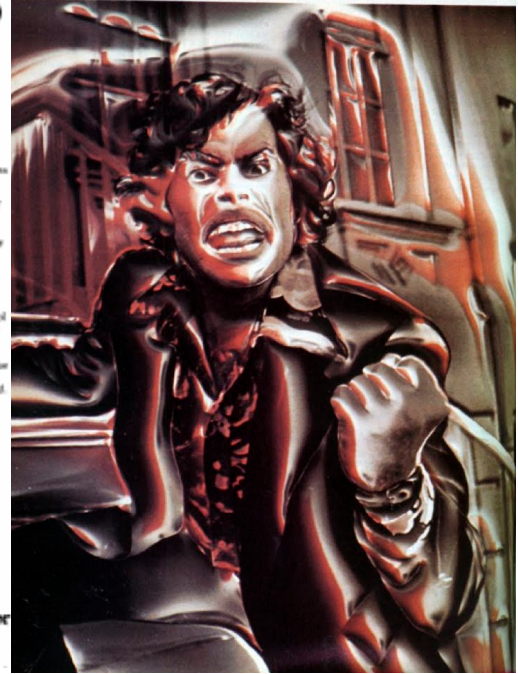
[illegible]

HALDOL®
(haloperidol)
tablets/concentrate/injection

highly specific control of disordered and disruptive behavior

For information relating to Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Reactions, please turn page.

Assaultive and belligerent?



HALDOL[®]

(haloperidol)

a first choice for starting therapy

Now available:
10 mg. Tablets -
For convenience in
high-dosage regimens.

A Dosage Form for Every Need:

● **5 tablet strengths** for convenience in individualizing dosage: ½ mg., 1 mg., 2 mg., 5 mg., and 10 mg.

+ An undetectable, tasteless Liquid Concentrate
for the patient unable or unwilling to swallow tablets: 2 mg. per cc.

 A rapid-acting Injection for psychiatric emergencies. 5 mg. per cc., with 0.5 mg. methylparaben and 0.05 mg. propylparaben per cc., and lactic acid for pH adjustment to 3.4±0.2.

Quelques bémols résonnent

- Le modèle de la cure jusqu'à disparition des symptômes montre ses limites
- 50% de rechutes dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement
- Évolution vers des cures prolongées au delà de la disparition des symptômes, pour une durée souvent indéfinie, ou « à vie »
- La tolérance devient un obstacle majeur, avec des effets secondaires :
 - *nombreux, variés, insidieux, parfois retardés*
 - *invalidants, stigmatisants, trompeurs et parfois aggravants*
 - *ex. symptômes négatifs, akathisie*

PREMIÈRE GÉNÉRATION

Sur quels récepteurs agissent les NL classiques ?

Sur quels symptômes sont-ils efficaces ?

Sur quels symptômes sont-ils inefficaces ou aggravants ?

Qu'est-ce qui rend un NL sédatif ou antiproductif ?

Quels sont les plus antiproductifs ?

Quels sont les plus sédatifs ?

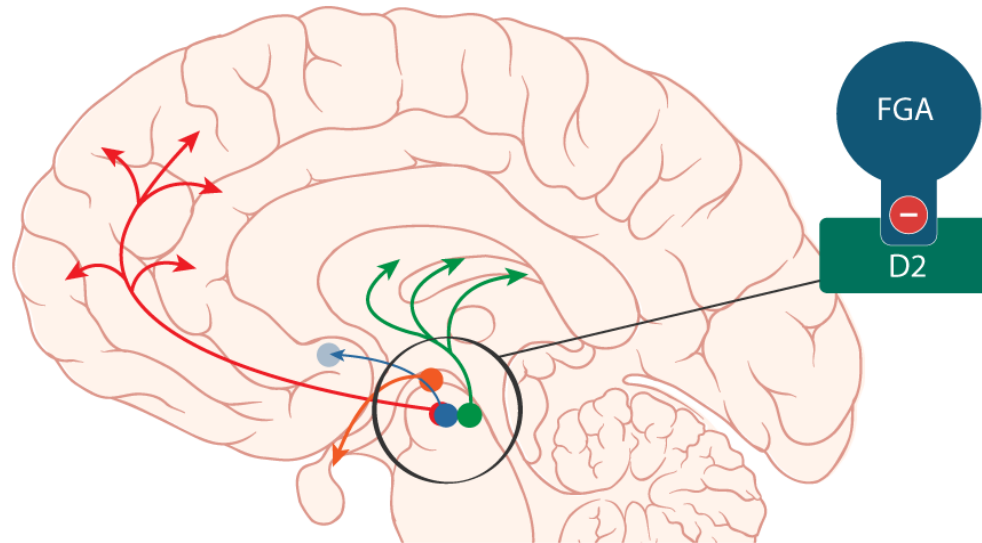
Qu'est-ce qui rend un NL désinhibiteur/antiautistique ?

Que désignent les symptômes extrapyramidaux ?

Qu'est-ce que l'akathisie ?

Antagonisme D₂

- Neuroleptie = antagonisme D₂
 - *Théorie proposée en 1963*



- Voies dopaminergiques

méso-corticale

méso-limbique

nigro-striée

tubéro-infundibulaire

Thérapeutique anti-D₂

- Voie mésolimbique : émotions & motivation
 - ∟ *émotions/affects : anxiété/angoisse, irritabilité/colère, euphorie*
 - ∟ *et/ou mise à distance des idées délirantes et des hallucinations*
 - *détachement proportionnel à la participation affective*
- Voie mésocorticale : planification & motricité volontaire
 - ∟ *agitation, excitation, instabilité psychomotrice, hyperactivité*
 - ∟ *troubles du comportement, agressivité*
 - ∟ *tachypsychie (délirante ou non, hallucinatoire ou non)*
- Logiquement efficace sur :
 - *symptômes positif de la schizophrénie*
 - *symptômes maniaques*
- Mais...

Effets secondaires anti-D₂

- Voie mésolimbique : émotions & motivation
 - *émoussement affectif, anhédonie*
 - *réduction/perte des intérêts*
 - *apathie, indifférence*
- Voie mésocorticale : planification & motricité volontaire
 - *ralentissement psychomoteur, aboulie, apragmatisme*
 - *troubles cognitifs*
- Voie nigro-striée : motricité automatique
 - *symptômes extra-pyramidaux et akathisie*
 - *syndrome parkinsonien (akinésie, rigidité, tremblements)*
 - *dyskinésies/dystonies aiguës/tardives*
- Voie tubéro-infundibulaire : inhibition prolactine
 - *hyperprolactinémie*

Déficitaire? Dépressif? NL?

SYMPTÔMES	NÉGATIFS	DÉPRESSIFS	ANTI-D ₂
Émoussement affectif	+	+	+
Anhédonie	+	+	+
↘ libido	+	+	+
Aboulie	+	+	+
Apragmatisme	+	+	+
Amimie	+	+	+
Ralentissement PM	+	+	+
Pauvreté du discours	+	+	+
Retrait social	+	+	+
Incurie	+	+	+

Délire? Manie? Akathisie?

SYMPTÔMES	POSITIFS	AKATHISIQUES
Délire/hallucinations	+	-
Agitation	+	+
Sensation d'inconfort	-	+
Instabilité psychomotrice	+	+
Angoisse	+	+
Irritabilité/colère	+	+
Troubles de concentration	+	+
Insomnie	+	+

- *Akathisie = 25 à 75 % des patients sous NL*
- *Composante subjective : agitation interne, impatience, inconfort*
- *Composante objective : agitation ou incapacité à tenir en place*

Antagonisme muscarinique M₁

- Effets secondaires anticholinergiques périphériques
 - *Sécheresse des muqueuses (buccale +++)*
 - *Constipation*
 - *Troubles de l'accommodation visuelle*
- Effets secondaires anticholinergiques centraux
 - *Somnolence, confusion, agitation, hallucinations (âge +)*
- Effets « positifs » anticholinergiques centraux
 - *↘ effets anti-D₂ sur la voie nigro-striée*
 - *↘ Symptômes extrapyramidaux*
- Implications pratiques :
 - *Les NL les plus anticholinergiques sont les moins pourvoyeurs de SEP*
 - *Les « correcteurs » aggravent les effets secondaires anticholinergiques*

Antagonisme H1 et α_1

- Effets secondaires antihistaminiques (anti-H1)
 - *Prise de poids*
 - *Sédation*
- Effets secondaires adrénolytiques (anti- α_1)
 - *Hypotension +/- orthostatique*
 - *Vertiges et sédation secondaires*
- Les deux premières causes d'interruption de traitement sont la sédation et la prise de poids, qu'il s'agisse de neuroleptiques ou des psychotropes en général.

Un peu de rangement

atypicité

chlorpromazine (Largactil®)
lévomépromazine (Nozinan®)

zuclopenthixol (Clopixol®)

amisulpride (Solian®) loxapine (Loxapac®)

cyamémazine (Tercian®)

clozapine (Leponex®)

olanzapine (Zyprexa®)

quétiapine (Xeroquel®)

aripiprazole (Abilify®)

halopéridol (Haldol®)

pimozide (Orap®)

flupenthixol (Fluanxol®)

rispéridone (Risperdal®)

Potency

sédatif

antiproductif

anti-H₁/anti-M₁/anti α_1

anti-D₂

Sédation

Prise de poids

HypoTA

Anticholinergie

Symptômes extra-pyramidaux

Hyperprolactinémie

émoussement affectif

apragmatisme

Des NL désinhibiteurs ?

- Observation clinique avec certaines molécules
 - *Effet désinhibiteur/antidéficitaire/antiautistique*
 - *Théorie proposée : antagonisme D_2 présynaptique*
 - *Phénomène peu étayé au delà des études de cas*
 - *Les molécules concernées varient d'un auteur à l'autre*
- Avec le recul, une autre théorie, plus rationnelle ?
 - *Administration de doses élevées, parfois très élevées (« mégadoses »)*
 - *Administration de plusieurs neuroleptiques*
 - *Transition, parfois rapide vers une monothérapie avec :*
 - *Des molécules plus sélectivement anti-D2 : moins sédatives*
 - *Des doses plus faibles : moins de sédation, moins de SEP (akinésie)*
 - *Il s'agirait plutôt d'une moindre inhibition que d'une désinhibition*
- S'agirait-il des préliminaires de l'atypicité ?

ATYPICITÉ/SECONDE GÉNÉRATION

Comment définir l'atypicité ?

Quels sont les molécules concernées en France ?

Les atypiques sont ils plus efficaces ?

Les atypiques sont ils efficaces sur plus de troubles ?

Stabilisent ils vraiment l'humeur ?

Les atypiques sont ils antidépresseurs ?

Lesquels font le plus grossir ?

Lesquels sont les moins sédatifs ?

L'amisulpride (Solian®) est il un atypique ?

Atypicité & seconde génération

- Point de vue clinique
 - *Moins de symptômes extra-pyramidaux*
 - *Prétendument actifs sur les symptômes négatifs*
- Point de vue pharmacologique : moindre blocage de la transmission dopaminergique par
 - *Antagonisme 5-HT_{2A} + D₂ (ASD)*
 - *Dissociation D₂ rapide (H&R)*
 - *Agonisme D₂ partiel (ADP)*
 - *Agonisme 5-HT_{1A} partiel (ASP)*
- Moins de SEP (DK tardives notamment)
- Moins d'hyperprolactinémies

Certains NL classiques dont l'atypicité était masquée par les fortes doses

Pas de seconde révolution

- L'efficacité sur les symptômes positifs n'est pas supérieure
- Les symptômes négatifs ne sont pas améliorés, mais possiblement moins aggravés
- Bien que moindres, les SEP demeurent, ainsi que l'hyperprolactinémie, de façon dose-dépendante
- L'observance reste mauvaise, pour les mêmes raisons
- Le risque cardiométabolique est globalement augmenté
 - *prise de poids, diabète, dyslipidémies*
 - *maladies cardiovasculaires = 1^{ère} cause de décès en cas de maladie mentale sévère (risque 10 fois supérieur à celui du suicide)*
 - *risque variable selon la molécule concernée*

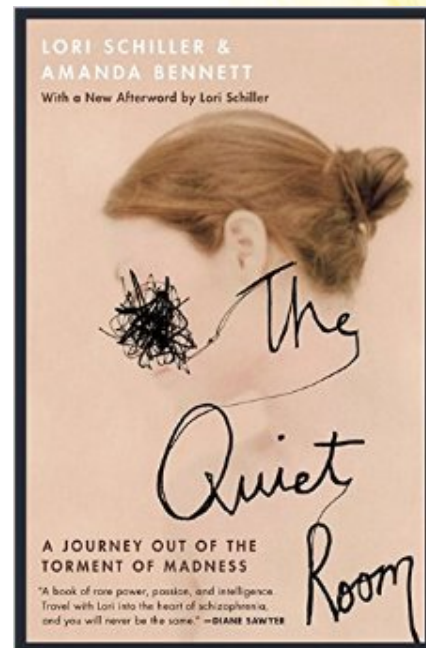
Catalogue de l'atypicité

- Efficacité similaire (manie & SCZ)
- Le profil de tolérance est plus déterminant
- Utilisation > 90% aux USA et < 50% au Royaume-Uni

NL	SEP	Poids	Sédation
aripiprazole	++	+	+
lurasidone	++	+	++
clozapine	+	+++	+++
olanzapine	++	+++	++
quétiapine	+	++	+++
rispéridone	+++	++	++
halopéridol	++++	+	+

Histoire de la clozapine

- Retirée du marché dans les années 70
 - *syndrome malin*
 - *risque cardiométabolique*
 - *Agranulocytose*
- Réintroduite pour les SCZ « résistantes »
 - *30% des patients qui « ne répondaient pas » aux NL classiques étaient améliorés sous clozapine : renaissance*
 - *S'agissait-il d'une intolérance aux SEP et akathisie ?*
 - *S'agissait-il de l'effet dépressogène et déficitaire des NL classiques ?*
 - *S'agirait-il d'un effet non identifié de la clozapine ?*
- Inspiration d'une seconde génération de NL moins pourvoyeurs de SEP et qualifiés d'atypiques



clozapine : Leponex® (1991)

- Avantages : le moins parkinsonien
 - *Le moins pourvoyeur de SEP et d'akathisie : intérêt dans la maladie de parkinson*
 - *Peu voire pas d'hyperprolactinémie*
 - *Le plus protecteur vis-à-vis du suicide*
- Inconvénients : nombreux
 - *Le plus à risque cardiométabolique*
 - *Prise de poids +++*
 - *Sédation +++ (fractionner les doses)*
 - *Anticholinergique +++ (constipation)*
 - *Le plus à risque d'agranulocytose : instauration lente et surveillance contraignante + interactions (carbamazépine contre-indiquée)*
 - *Le tabac induit sa dégradation*
 - *Attention aux BZD (quelques morts subites)*

rispéridone : Risperdal® (1995)

- Avantages : polyvalence
 - AMM à partir de 5 ans et jusqu'à l'Alzheimer
 - Forme LP : Risperdal Consta® (tous les 15 jours)
- Inconvénients : le moins atypique des atypiques
 - Atypicité dose-dépendante
 - $\leq 4\text{mg/j}$ = profil atypique
 - $\geq 4\text{ mg/j}$ = profil classique type « Risperdol »
 - Le plus pourvoyeur de SEP/akathisie et d'hyperprolactinémie
- Métabolite actif = palipéridone (Xeplion®)
 - Uniquement sous forme LP en France (toutes les 4 semaines)
 - Moins d'interactions (ex. fluoxétine et paroxétine)
 - Plus d'EPS/akathisie et d'hyperprolactinémie
 - Prolonge davantage l'intervalle QT_c

olanzapine : Zyprexa® (1996)

- Avantages : pratique et efficace
 - *Très incisif*
 - *Prise unique journalière*
 - *Velotab® = la meilleure forme orodispersible*
 - *Peu d'allongement du QT_c*
 - *Forme LP : Zypadhera®*
- Inconvénients : cardiométaboliques
 - *Prise de poids +++ (entre 5 et 15Kg en moyenne)*
 - *Sédatif ++*
 - *Anticholinergique ++*
 - *≤ 10 mg/j = profil atypique*
 - *≥ 15 mg/j = profil classique (SEP/akathisie/hyperprolactinémie)*
 - *Le tabac induit sa dégradation*

aripiprazole : Abilify® (2004)

- Avantages : 3^{ème} génération pour certains
 - *Profil de tolérance beaucoup plus favorable*
 - *Le moins à risque cardiométabolique*
 - *Le moins pourvoyeur de prise de poids*
 - *Le moins sédatif*
 - *Forme LP : Abilify Maintena®*
 - *AMM à partir de 15 ans*
- Inconvénients
 - *Peu voire pas anxiolytique*
 - *Akathisie ++ : pas forcément plus prononcée mais moins masquée, notamment par la sédation (composante objective)*
 - *Réactions paradoxales en relai brutal (agoniste D₂ partiel)*
 - *Peu rassurant pour beaucoup de prescripteurs qui l'utilisent plutôt dans le cadre de bithérapies NL injustifiées*

quétiapine : Xeroquel® (2010)

- Avantages : une « clozapine light »
 - *Peu de SEP et d'akathisie : intérêt dans la maladie de Parkinson*
 - *Peu d'hyperprolactinémie*
 - *Prise unique journalière : il s'agit d'une forme LP*
 - *AMM pour la dépression*
- Inconvénients
 - *Risque cardiométabolique intermédiaire*
 - *Prise de poids ++*
 - *Sédation ++ (prise au coucher)*
 - *Anticholinergique ++*
 - *Hypotension ++*

lurasidone : Latuda® (2015 ?)

- « Abilique » ou « Xerofy » ?
- Avantages
 - *Faible risque cardiométabolique*
 - *Prise unique journalière*
- Inconvénients
 - *Sédation ++*
 - *SEP/akathisie ++*
 - *Prise au cours des repas*
 - *Encore des promesses (5-HT₇) : dépression, mémoire, apprentissage/cognition, anxiété, douleur, non tenues à ce jour*

L'atypicité des benzamides

- Bonne sélectivité anti-D₂ +/- agonisme partiel ?
- Tolérance relativement bonne à faibles doses mais parmi les plus hyperprolactinémiants
- Sulpiride : Dogmatil® (1973)
 - *AMM pour l'anxiété*
 - *AMM à partir de 6 ans*
- Tiapride : Tiapridal® (1974)
 - *AMM à partir de 3 ans*
 - *Agitation : personne âgée et éthyliste chronique*
- Amisulpride : Solian® (1986)
 - *Entre 50 et 100 mg/j = profil atypique « Abilifian »*
 - *> 300 mg/j = profil classique type « Haldolan »*
 - *Formes buvable et injectable +++*

Sédatifs et/ou atypiques ?

- Découverte ultérieure d'antagonisme 5-HT_{2A}
- Atypicité à faible dose
- Cyamémazine : Tercian[®] (1971)
 - *NL le plus prescrit en France*
 - *AMM pour anxiété dans l'EDM...*
 - *... mais allongement de QT_C : pas d'association avec certains ATD*
 - *Risque cardiométabolique ++*
- Loxapine : Loxapac[®] (1978)
 - *Promotion récente « antiproductive » dans tous les sens du terme*
 - *Légèrement plus sélectif anti-D₂ (plus de SEP etc.)*
 - *Entre 10 et 50 mg/j : profil atypique*
 - *Le moins allongeur de l'intervalle QT_C*

COMMENT CHOISIR ?

Quelles limites pour quelles influences ?

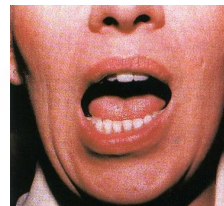
- AMM ?
- EBM ?
- Expérience (personnelle ou collègues) ?
- Promotion des laboratoires ?
- Réputation (médiatique, judiciaire etc.) ?
- Modes d'administration (ex. prise unique, LP)
- Patients ?
- Profil de tolérance ?



PubMed

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



Lilly



*Killing in clinical trials,
approved by F.D.A.*



IDÉES REÇUES DU PRESCRIPTEUR

Ce qui compte c'est la maladie, pas le symptôme

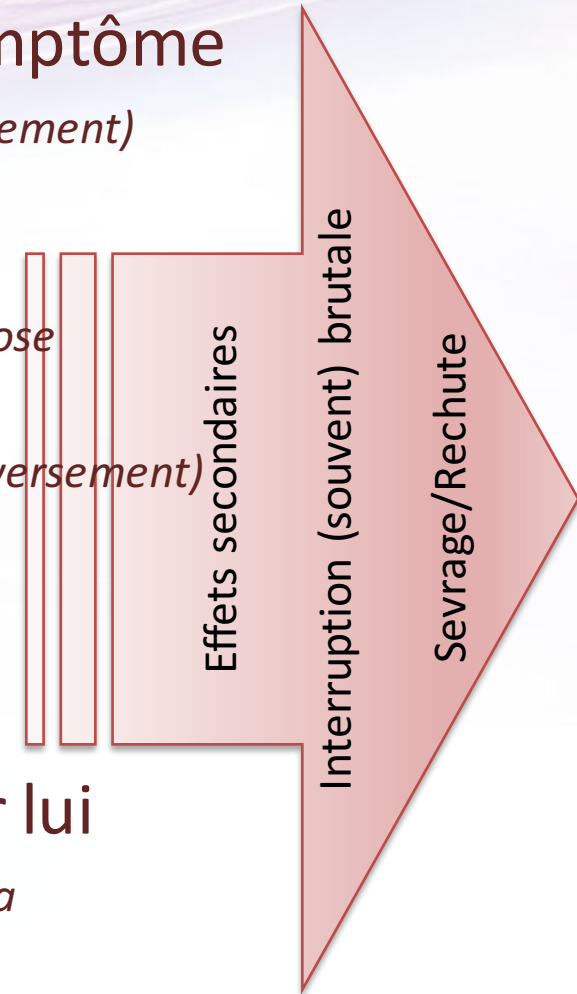
- *Les neuroleptiques, c'est pour les psychotiques (et inversement)*
- *Plus la dose est élevée, mieux ça marche*
- *Si le patient est/reste agité, il faut monter la dose*
- *S'il reste des symptômes négatifs, il faut augmenter la dose*
- *Si ça marche, mieux vaut ne pas diminuer la dose*
- *S'il y a des effets secondaires, c'est que ça marche (et inversement)*

Deux neuroleptiques valent mieux qu'un

- *Les benzodiazépines, c'est mal*
- *Les antidépresseurs, ça fait flamber*

Le patient ne sait pas ce qui est bon pour lui

- *Plus on informe sur les effets secondaires plus il y en aura*
- *Un neuroleptique ne se négocie pas avec le patient*
- *Mieux vaut dire qu'un traitement, c'est pour la vie*



IDÉES REVUES DU PRESCRIPTEUR

Les symptômes priment sur la maladie

- *Les neuroleptiques agissent seulement sur certains symptômes*
- *Ils font aussi apparaître de nouveaux symptômes : les effets secondaires*
- *Certains d'entre eux se confondent parfois avec les symptômes de la maladie*
- *Il est souvent beaucoup plus facile d'augmenter que de baisser*
- *Il est souvent beaucoup plus facile d'instaurer que d'interrompre*
- *Il est souvent beaucoup plus facile de poser un diagnostic que de le changer*

La recherche de l'alliance doit rester prioritaire

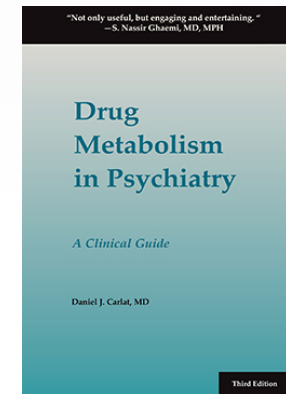
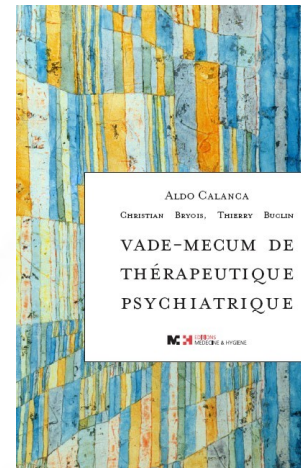
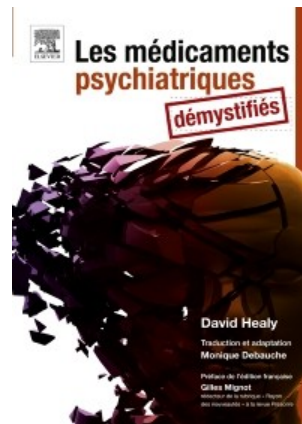
- *La tranquillité du prescripteur n'est pas forcément celle du patient*
- *Les risques (rechute, dangerosité) ne doivent pas devenir une obsession*
- *Partager les informations et les décisions avec le patient devrait en être une*
- *Car le patient aura toujours le dernier mot*
- *Mieux vaut une dose plus faible qu'une rupture de suivi/traitement*
- *Mieux vaut un médicament moins efficace qu'un médicament non pris*

Alliance/confiance

QUELQUES SOURCES



PSYCHOPHARMACOLOGY
INSTITUTE



Cas pratique n°1

- Homme 59 ans
- ATCD : Bipolarité + Parkinson
- Amaigrissement +++
- Episode maniaque
- Caractéristiques psychotiques
- Agitation + insomnie
- Que faire ?

Cas pratique n°2

- Femme 28 ans
- ATCD : 1 épisode délirant aigu il y a 1 an
- Surpoids
- Interruption de traitement (amisulpride)
- Délire paranoïde
- Apragmatisme + retrait + clinophilie
- Que faire ?

Cas pratique n°3

- Homme 34 ans
- ATCD : schizophrénie
- Hospitalisé depuis 15 jours
- Risperidone (8 mg/j) + loxapine (75 mg/j)
- Regression hallucinations auditives
- Persistance agitation, agressivité, insomnie
- Que faire ?

Cas pratique n°4

- Femme 21 ans
- Episode maniaque
- Olanzapine (20 mg/j) depuis 1 mois
- Valproate (1500 mg/j) depuis 1 mois
- Efficacité +
- Prise de poids (8 Kg) + somnolence
- Que faire ?

Cas pratique n°5

- Homme 45 ans
- ATCD : schizophrénie, surpoids
- Halopéridol décanoas (5 ampoules/mois)
- TS + symptomatologie d'allure dépressive
- Ajout quétiapine (600 mg/j)
- Amélioration partielle mais apragmatisme ++
- Que faire ?