

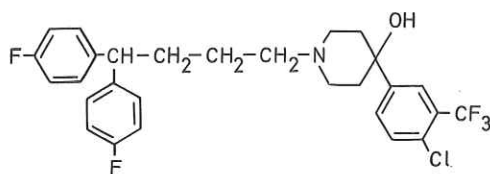
## Neuroleptiques à longue durée d'action

### III. Etude pilote du penfluridol (R 16341)

par J. BOBON, J. MELON, C. MORMONT,  
M. DUFRASNE et A. PINCHARD

Département de Psychiatrie de l'Université de Liège  
et Clinique Notre-Dame des Angés (Directeur Jean BOBON)\*

Le penfluridol, ou R 16341, est un neuroleptique à longue durée d'action. Il est dérivé de la diphenylbutylpipéridine, série qui comprend déjà le pimozide et le fluspirilène\*\*.



R 16341 - Penfluridol

### Pharmacologie

Le profil pharmacologique du penfluridol est semblable à celui des neuroleptiques typiques connus.

Le R 16341 est très actif par voie orale ; à la dose de quatre fois l'ED 50 minimum, il a une durée d'action d'environ sept jours dans le test anti-apomorphine chez le chien.

Le début d'action du penfluridol est doux et progressif.

Le maximum d'effet est observé vingt-quatre à quarante-huit heures après l'administration. Le R 16341 est peu toxique : sa marge de sécurité est de 1 : 1.000 chez le rat et le chien.

Son profil qualitatif permet de prévoir des effets secondaires autonomes moindres que ceux de la chlorpromazine et des effets secondaires neurologiques moindres que ceux de l'haloperidol.

\* Nous remercions de leur collaboration les docteurs M. Korn, médecin adjoint et Lucienne Goffioul, assistante.

\*\* Synthèse des Research Laboratoria de Janssen Pharmaceutica N.V.

### Méthodologie.

Notre groupe de patients comprend 20 malades psychotiques délirants ou hallucinés, *en phase active*.

Dans 6 cas, le penfluridol a été utilisé d'emblée malgré le caractère aigu de la symptomatologie. Ces malades n'avaient jamais été traités ou n'avaient plus reçu de neuroleptiques depuis plusieurs mois.

Dans 14 cas, le penfluridol a fait office de médicament-relais après traitement de la phase aiguë par l'Halopéridol, seul ou associé à un autre neuroleptique.

Il n'a été fait usage d'aucune autre drogue en association, à l'exception de l'Amytal et, dans de rares cas, du Valium.

Le correcteur benzetimide n'a jamais été administré d'emblée, sauf dans deux cas déjà fort imprégnés par l'Halopéridol. Nous l'avons le plus souvent introduit en fin de cure, quand c'était utile.

Chaque patient a été examiné hebdomadairement, le lendemain de l'administration de la drogue, au moment où celle-ci est censée développer ses effets au maximum. Les symptômes quantifiables ont été cotés au moyen de l'échelle FCRS d'Overall. Un certain nombre d'items complémentaires relatifs aux effets seconds ont été appréciés en utilisant le même système de cotation, soit :

- 0 : absent.
- 1 : douteux.
- 2 : présent mais faible.
- 3 : évident.
- 4 : au plus haut point.

Les résultats sont exposés ci-après, de deux manières différentes. Nous donnons d'abord un tableau synoptique de tous les items quantifiables relevés (p. 526), en opérant une coupe transversale dans la masse de nos observations, avant traitement, au quinzième jour et après huit semaines de traitement. Nous y joignons, pour chaque cas, un graphique illustrant l'évolution, en fonction du temps et de la posologie, du paramètre le plus démonstratif.

Dans un second temps, nous examinons séparément chaque cas du point de vue des antécédents, de la symptomatologie et de l'évolution. Cet exposé nous paraît indispensable à une analyse plus fine de l'action de la drogue. Il permet d'introduire un certain nombre de facteurs

qualitatifs singuliers et nosographique.

### 2. Graphiques illustrant

3 et 4 (pp. 528-531)

En ordonnées, l'item

En abscisses, les jours (exprimées en compte)

Le paramètre retenu est la symptomatologie mentale (hallucinations) et 11 (dépendance)

La surface noire du traitement antérieur

### 3. Etude analytique.

Nous adoptons pour

Antécédents.

Nombre et date

Symptomatologie

Evolution :

- traitement initial
- mode et durée
- effets seconds
- durée du séjour
- *follow-up*, de

Appréciation générale

1. Dan... Odette,

Le père est colloqué pendant un épisode dépressif avec

Elle n'a jamais été

Depuis trois semaines elle lève la nuit pour vérifier

A l'entrée : absence de la pensée, anosognosie de persécution (on l'empoisonne par la morphose corporelle que du lait dans une boîte qui n'exister »). Elle veut

Diagnostic : schizophrénie

qualitatifs singuliers, non quantifiables, d'ordre surtout chronologique et nosographique.

2. **Graphiques illustrant l'évolution du paramètre le plus démonstratif** [figures 1, 2, 3 et 4 (pp. 528-531)].

En ordonnées, l'intensité du symptôme.

En abscisses, les unités de temps (semaines, en haut) et de doses (exprimées en comprimés de 10 mg, en bas).

Le paramètre retenu a été dans presque tous les cas la déformation mentale (hallucinations, délire), sauf pour les cas 5 (agitation-excitation) et 11 (dépendance passive).

La surface noire est censé refléter l'évolution du symptôme au cours du traitement antérieur à l'administration du penfluridol.

3. **Etude analytique.**

Nous adoptons pour chaque cas le schéma d'exposition suivant :

Antécédents.

Nombre et date des hospitalisations antérieures.

Symptomatologie actuelle.

Evolution :

- traitement initial ;
- mode et latence d'action du penfluridol ;
- effets seconds ;
- durée du séjour hospitalier ;
- *follow-up*, de 5 mois en moyenne.

Appréciation générale.

1. Dan... Odette, 34 ans, ménagère.

Le père est colloqué depuis dix ans. A 31 ans, la patiente a fait un court épisode dépressif avec cancérophobie et bizarreries comportementales.

Elle n'a jamais été traitée antérieurement.

Depuis trois semaines, elle souffre d'insomnie, d'irritabilité, de phobies (se lève la nuit pour vérifier si ses enfants respirent).

A l'entrée : absence de contact, discours incohérent, discordance, barrages de la pensée, anosognosie, idées d'influence (on agit sur elle par des ondes) et de persécution (on l'épie, on veut la violer, l'empoisonner), sensation de métamorphose corporelle (se dit transformée en chien et refuse tout autre aliment que du lait dans une écuelle, se frotte avec une brosse à chien « pour se sentir exister »). Elle veut divorcer pour épouser un speaker de la TV.

*Diagnostic* : schizophrénie paranoïde.

**Etude**

**I. Tableau synoptique résumant l'évolution**

N° DU CAS	1	2	3	4	5
DESORGANISATION MENTALE — confusion, désorganisation, détérioration des fonctions d'association et de la mémoire, désorientation.	2 0	0 0	3 2 1	0 0	0 0
DEFORMATION MENTALE — déformations bizarres de la perception et de la pensée, hallucinations, délirés.	4 2 1	4 3 2	4 3 4	4 3 1	2 1 1
APPAUVRISSMENT AFFECTIF — absence ou diminution de la réponse affective, émoussement affectif.	2 1	0 0	0 0	0 0	2 1
MANIFESTATIONS MOTRICES BIZARRES — bizarrerie, comportement moteur rituel ou répétitif (à l'exclusion des tics).	2 1	0 0	2 2	0 0	0 0
RETARD PSYCHOMOTEUR — lenteur, prudence, parole et mouvements diminués ou laborieux.	3 1	0 0	2 3	0 0	0 0
AGITATION-EXCITATION — activité motrice spontanée excessive ou exagérée, parole bruyante et précipitée.	0 0	2 2	0 0	2 0	3 2 0
EXTRAPUNITIVITE — desseins de vengeance, hostilité, projection de fautes.	2 1	0 0	0 0	0 0	4 2 1
INTROPUNITIVITE — introjection de fautes, sentiment de culpabilité, autocritique.	0 0	0 0	3 3	0 0	0 0
HUMEUR DEPRESSIVE — découragement, tristesse, pessimisme, absence d'espoir.	1 0	0 0	3 1 3	0 3	2 1 0
AMELIORATION DE L'HUMEUR — entrain fortement exagéré, optimisme, euphorie.	0 0	2 1 2	0 0	0 1	0 0 0
DEPENDANCE PASSIVE — recherche de directives et de conseils, manque d'assurance et de confiance en soi.	2 0	0 0	2 0	0 0	0 0 0
COMPORTEMENT DOMINANT — assurance agressive, directives, arrogance.	0 0	2 1 0	0 0	0 2	4 2 1
NEGATIVISME — refus ou incapacité de prendre conscience de ses problèmes, conflits ou comportement psychopathique.	3 2 1	1 1 0	0 0 0	0 3 0	3 2 1
INTELLECTUALISATION — explicitations superficielles sans compréhension réelle ou acceptation affective.	3 2 1	3 3 3	4 3 4	0 0	3 2 1
HYPERSENSIBILITE — dramatisation, excès, réponses affectives superficielles.	3 2 1	1 1 0	2 2 3	1 3	4 2 1
NEVROTISME — obsession, contrainte, symptômes phobiques ou névrotiques.	4 2 1	0 0	0 0 1	2 3 0	0 0 0
ANXIETE-TENSION — inquiétude, tourments, frayeurs et préoccupations anormales avec nervosité et tension.	3 2 1	0 1 0	3 2 3	2 3 1	2 1 0
INSOMNIE	2 2 1	0 0	3 2 3	2 3 0	2 2 0
SOMNOLENCE DIURNE	0 0 1	0 0	2 1 2	0 0	1 2 0
ASTHENIE	0 0 0	0 0	3 2 2	0 2 0	0 0 0
AKINESIE	0 0 0	0 0	2 3 3	0 1	0 0 0
RIGIDITE	0 0 1	0 0	0 0	0 3 0	0 0 0
TREMBLEMENTS	0 0 2	0 2 0	0 2 0	0 1	0 0 0
IMPATIENCE MOTRICE	0 0 2	0 0	0 2 0	0 2 0	0 0 0
HYPERKINESIE	0 0 1	0 0	0 2 0	0 2 0	0 0 0
NEURODYSLEPSIE	0 0 0	0 0	0 0	0 0	0 0 0
HYPERCRINIE	0 0 0	0 0	0 2	0 2	0 0 0
XEROSTOMIE	0 0 0	0 0	0 2 1	0 0	0 0 0
TR. ACCOMMODATION	0 0 0	0 0	1 2 0	0 0	0 0 0
DYSURIE	0 0 0	0 0	0 0	0 0	0 0 0

**clinique**

**des symptômes quantifiables**

	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	1 1	2 1	0 0	0 0
4 0	1 3	2 4	3 4	4 4	1 1	3 1	4 1	1 1	2 1
	0 0	0 0	0 0	1 1	4 4	0 0	0 0	0 0	0 0
	0 0	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 2	0 0	1 0
	0 0	0 0	3 0	0 0	1 0	3 3	0 0	2 0	2 0
	0 3	0 0	2 0	0 3	0 0	0 3	0 3	0 3	0 0
	0 0	2 4	0 0	3 1	0 0	2 1	1 2	0 0	0 0
	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	1 1	0 0	0 0
	2 2	0 0	2 1	2 1	1 1	2 2	2 3	2 1	2 1
	0 0	2 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	0 0	2 3	1 1	0 0	4 4	0 0	2 0	0 0	0 0
	0 0	0 0	0 0	2 3	0 0	1 3	0 2	0 0	0 0
	0 0	1 3	0 0	2 3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	0 0	2 3	0 0	2 3	0 0	0 0	0 0	1 1	1 1
	1 2	2 3	0 0	2 3	0 0	2 1	3 1	1 0	1 0
	1 1	2 3	2 1	2 3	0 0	1 1	1 0	0 1	2 1
	1 2	2 1	3 1	2 3	1 1	3 1	2 3	2 1	2 1
	0 1	0 0	0 0	0 1	0 2	0 1	2 0	0 3	0 0
	2 2	0 0	0 0	2 0	4 2	2 1	2 1	2 2	2 2
	1 1	0 0	0 0	2 1	4 3	0 2	2 1	1 0	0 0
	0 0	0 0	0 2	0 0	3 3	2 2	3 2	2 2	2 2
	1 1	2 1	2 2	0 0	3 1	4 3	2 2	3 2	3 2
	0 0	1 2	2 2	0 2	2 3	2 3	2 2	0 1	0 1
	0 0	2 0	2 0	2 3	0 2	0 2	0 0	0 0	0 0
	0 0	2 0	0 0	0 3	0 2	2 1	0 0	1 0	0 0
	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	0 0	0 0	0 0	0 3	1 0	1 0	0 0	1 0	0 0
	2 1	0 0	0 0	0 2	2 2	2 0	0 0	0 0	0 0
	0 0	0 0	0 0	3 3	1 1	0 1	0 0	3 2	0 0
	0 0	0 0	0 0	3 3	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0

3 4

La lecture se fait comme suit : soit la série 2 4 ; cela signifie que le symptôme qui était observable au plus haut point (4) avant tout traitement, était encore évident (3)

au moment de l'introduction du penfl...  
faiblement présent (2). Après huit s...  
Les six premiers cas ont reçu le penflu...



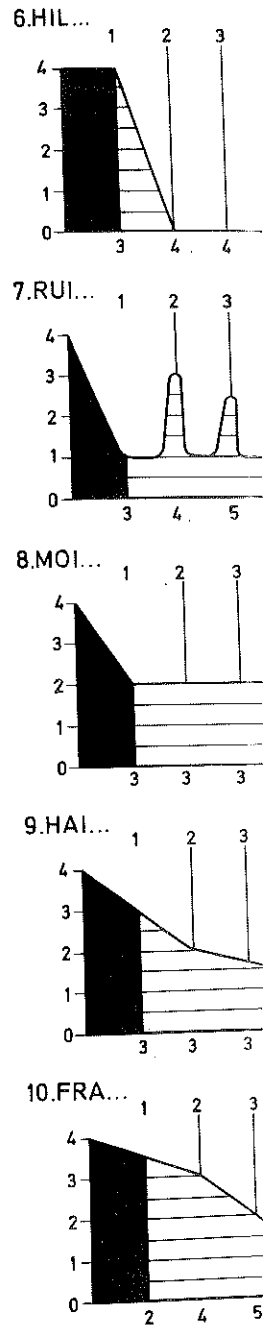
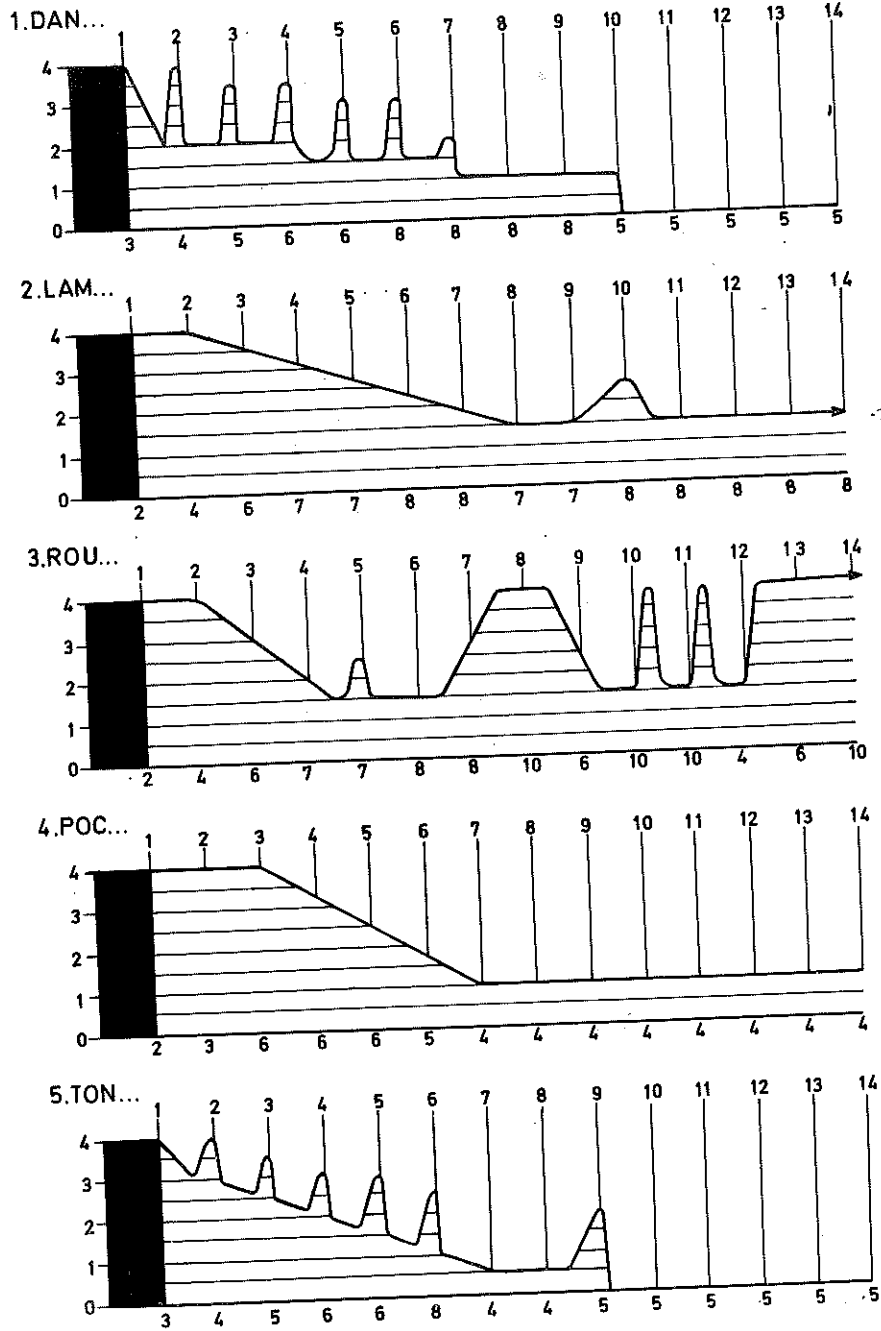


FIG. 1.

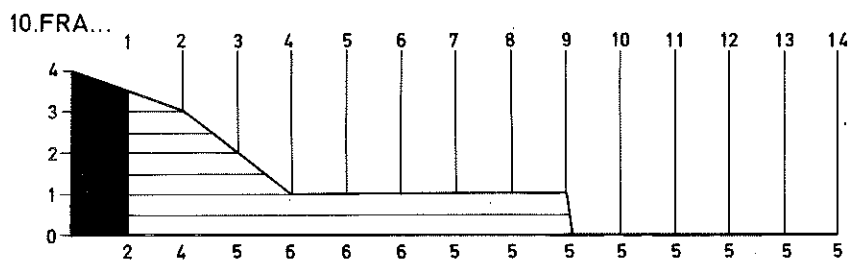
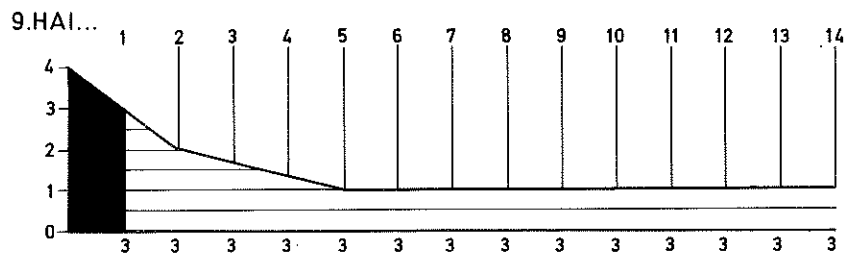
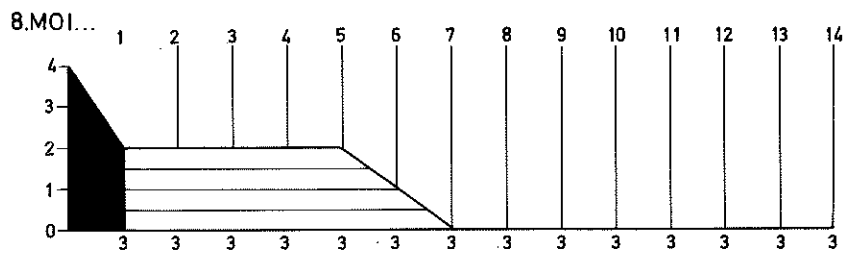
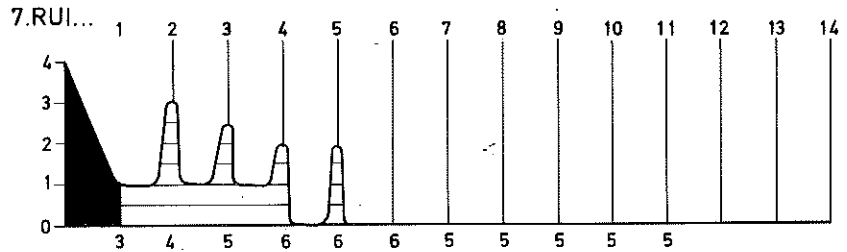
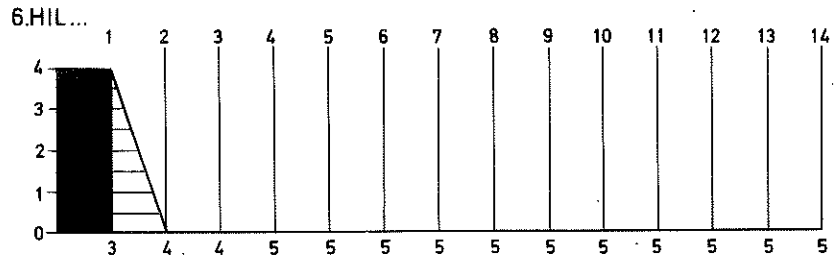
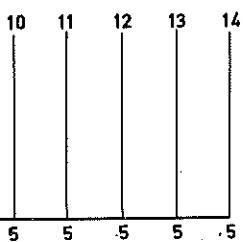
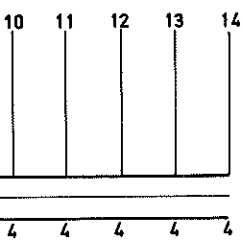
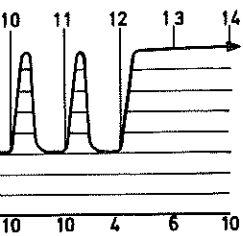
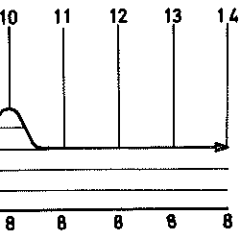
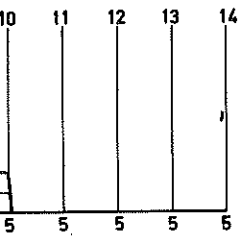


FIG. 2.

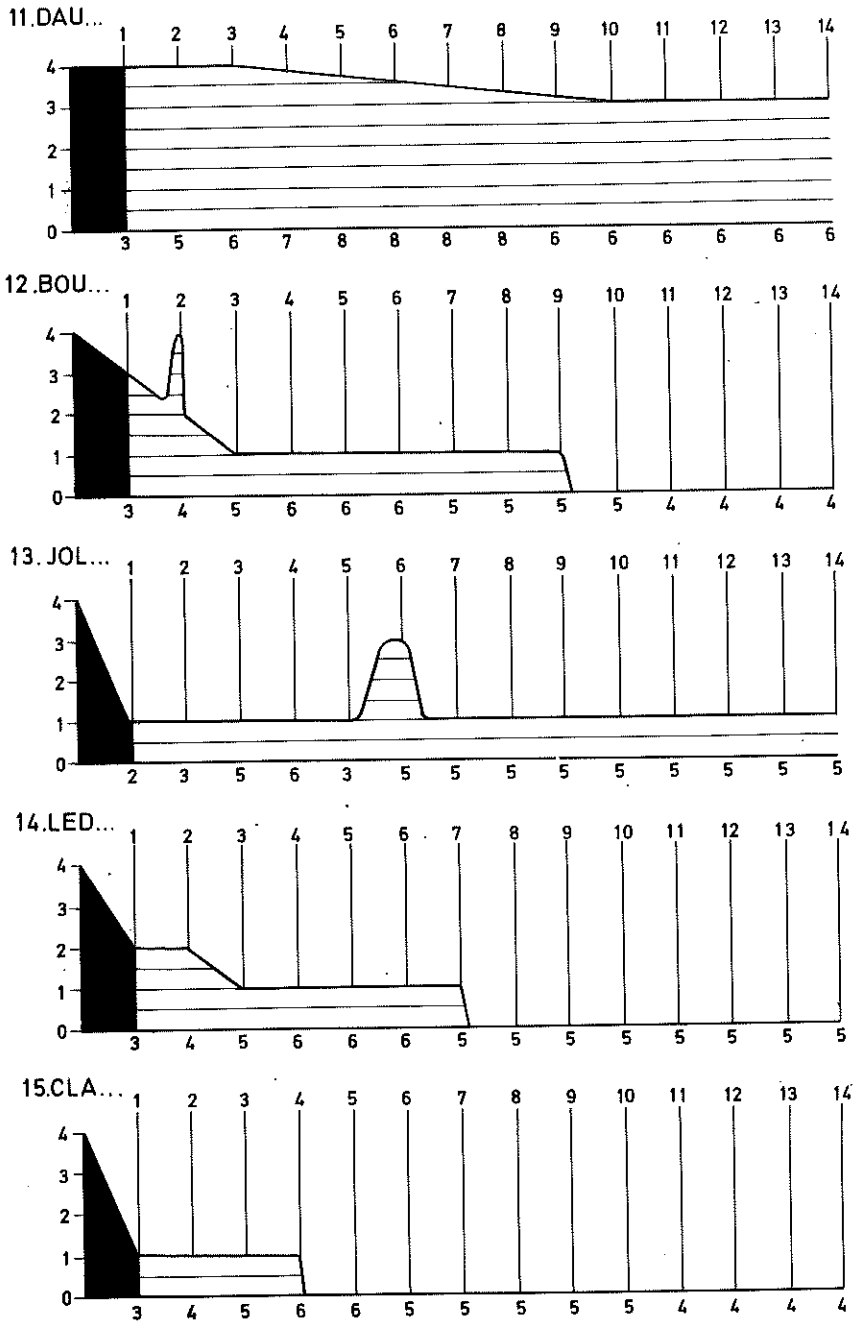
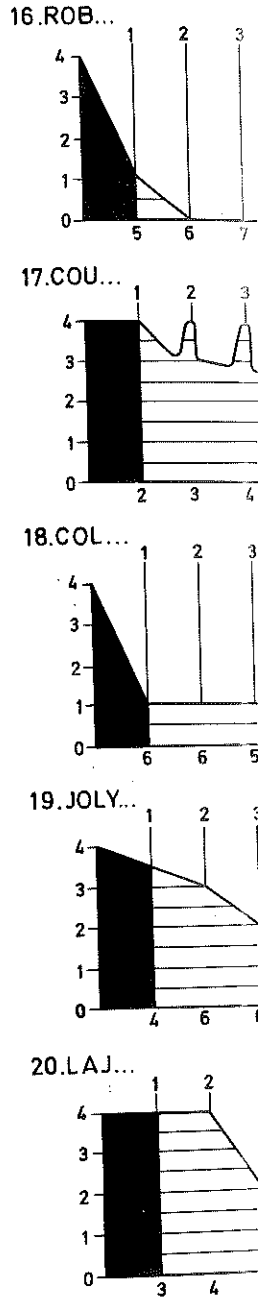


FIG. 3.





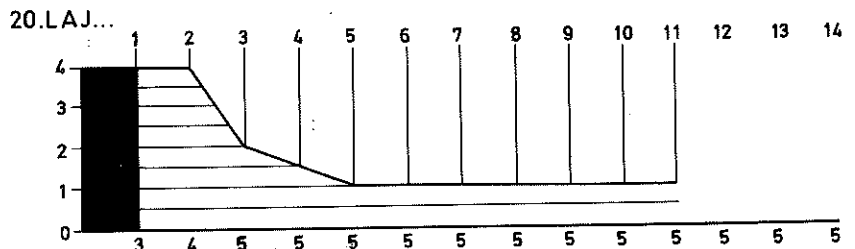
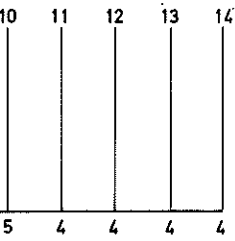
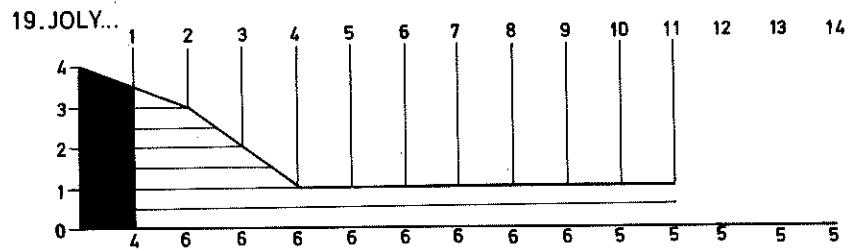
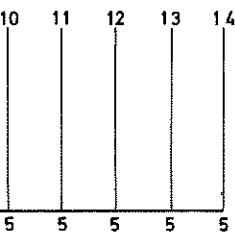
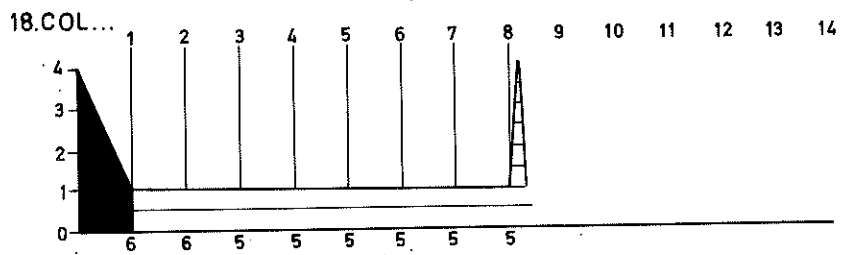
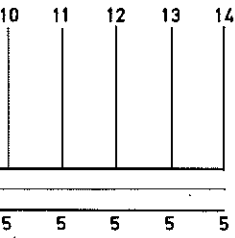
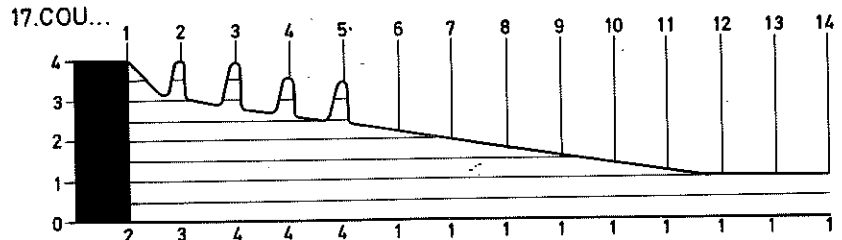
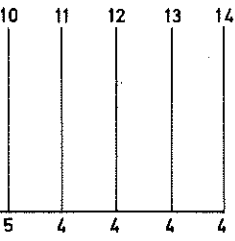
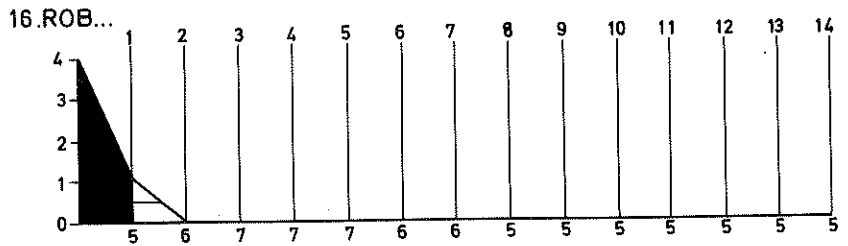
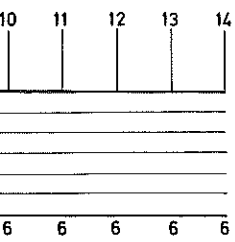


FIG. 4.

Traitée d'emblée au penfluridol (30 mg). S'alimente normalement dès le premier jour. N'émet plus de propos délirants pendant cinq jours. Le sixième jour, se gratte de nouveau avec la brosse, craint d'être empoisonnée, refuse les repas, redevient irritable ... La même séquence se répète chaque semaine pendant un peu plus d'un mois.

Progressivement le contact s'améliore et les troubles de l'humeur disparaissent. Après deux mois, il n'y a plus aucune trace de psychose.

Le séjour hospitalier a duré dix semaines.

La patiente a repris une existence normale. Elle se plaint seulement d'un syndrome d'impatience anxigène, le lendemain de la prise du médicament. Elle reçoit 50 mg de penfluridol chaque semaine.

*Conclusion* : guérison clinique.

## 2. Lam... Francis, 35 ans, artisan.

La mère est paranoïaque, idéaliste passionnée. Le patient a fait un premier épisode psychotique à 26 ans, traité par cure de Sakel.

Il a été hospitalisé six mois en 1960.

Depuis plusieurs mois, il énonce un délire mystico-politique relativement riche et cohérent mais fantastique et absurde. Il n'y a pas d'hallucinations, mais de multiples interprétations sur le mode ludique (jeux de mots, associations bizarres). L'humeur est euphorique, franchement hypomaniaque.

L'hospitalisation est demandée par l'entourage parce que le malade a décidé de ne plus travailler pour interrompre la course aux armements (il travaille dans une fabrique d'armes).

Traité d'emblée au penfluridol. Après quinze jours, l'agitation hypomaniaque s'est fortement réduite. Le patient traverse une courte phase dépressive. Les préoccupations délirantes restent vivaces, mais elles ne mobilisent plus l'énergie du sujet.

Après six semaines, il demande spontanément à reprendre le travail. L'hospitalisation a duré onze semaines.

La reprise du travail et la réinsertion familiale se sont effectuées sans heurts. Les idées délirantes ne sont plus exprimées de façon spontanée. Les préoccupations du patient sont uniquement centrées sur des problèmes financiers et conjugaux mineurs. La dose de médicament a été progressivement réduite à 40 mg par semaine.

*Conclusion* : stabilisation très satisfaisante.

## 3. Rou... Robert, 30 ans, employé.

Premier épisode psychotique à l'âge de 21 ans.

Hospitalisé six mois en 1961 pour un délire en tous points semblable à celui qu'il énonce actuellement. Réadaptation ultérieure très satisfaisante.

Le patient tient, depuis quelques jours, des propos délirants mal structurés sur un thème de culpabilité cosmique (le monde va sauter à cause de lui et il sera le dernier à mourir, afin qu'il lui soit donné d'assister jusqu'au bout au spectacle de ses crimes). Idées d'influence (rayons X et radiations atomiques), sensation de métamorphose corporelle (en matière plastique, en fluide con-

ducteur). Mimique et du délire et une indifférence.

Traité d'emblée par le penfluridol à distance, avec parfois des crises après la prise. Les troubles disparaissent complètement. Le patient peut être considéré comme guéri.

Après six à sept semaines, les troubles resurgissent. Un accroissement des troubles.

Dans les semaines suivantes, une phase paradoxale des idées délirantes se manifeste. Enfin, le patient obtient la moindre amélioration.

Le traitement est interrompu.

*Conclusion* : échec du traitement.

## 4. Poc... Jean, 21 ans.

Pas d'antécédents.

Pas de traitement.

Le patient énonce un délire érotomane (conviction que il n'a jamais aimé le monde « jase », les idées mégalomaniaques (un projet de l'entreprise qui l'aidera).

Traité d'emblée par le penfluridol. Le patient s'agit et à prendre du recul (tremblement) son état.

Dans la suite, l'agitation persiste.

Vers la sixième semaine, le patient est hyperactif, avide de travail.

L'hospitalisation a duré six semaines.

Le patient reste stable.

*Conclusion* : guérison.

## 5. Ton... Santa, 30 ans.

Dépressions atypiques, intervention par le voisinage.

Hospitalisée en 1961.

Depuis quelques semaines, l'égard de ses enfants, tenir au peuple c'est...

ducteur). Mimique et attitude figées. Dissociation nette entre la teneur tragique du délire et une indifférence affective relative.

Traité d'emblée par le penfluridol. Le délire est progressivement mis à distance, avec parfois une recrudescence nette les sixième et septième jours après la prise. Le contact s'améliore. Les idées d'influence et de métamorphose disparaissent complètement. Il persiste seulement quelques résidus de perplexité. Le patient peut être considéré comme presque guéri.

Après six à sept semaines, les idées d'influence (possession démoniaque) resurgissent. Un accroissement de la dose (de 80 à 100 mg) les fait disparaître.

Dans les semaines suivantes, on observe à plusieurs reprises une recrudescence paradoxale des idées délirantes au cours des deux journées qui suivent la prise du médicament. Enfin, à partir de la douzième semaine, il n'est plus possible d'obtenir la moindre rémission malgré une nouvelle augmentation de la posologie.

Le traitement est interrompu au cours de la seizième semaine.

*Conclusion* : échec ; amélioration spectaculaire mais transitoire en début de traitement.

4. Poc... Jean, 21 ans, ouvrier.

Pas d'antécédents. Milieu campagnard fruste.

Pas de traitement antérieur.

Le patient énonce depuis quelques mois un délire d'interprétation de type érotomane (conviction délirante d'être l'objet d'amour d'une jeune fille à qui il n'a jamais adressé la parole), mêlé à des idées persécutives (tout le monde « jase », les frères de la jeune fille le regardent « de travers ») et mégalomaniaques (un plan se prépare pour lui permettre d'accéder à la direction de l'entreprise qui l'emploie). Anosognosie totale.

Traité d'emblée par le penfluridol. Les deux premières semaines sont marquées par le surgissement de l'angoisse et l'aggravation du sentiment de persécution. Le patient s'agite et exige sa libération. Vers la quatrième semaine, il commence à prendre du recul vis-à-vis de son délire. Les signes extrapyramidaux (rigidité et tremblement) sont importants, à la dose de 60 mg.

Dans la suite, l'amélioration se poursuit de façon sensible.

Vers la sixième semaine, le patient traverse une période dépressive brève, au terme de laquelle il se produit un virage de l'humeur. Il est euphorique, hyperactif, avide de contact. Il ne s'inquiète plus de ses « idées ».

L'hospitalisation a duré neuf semaines.

Le patient reste stabilisé avec 40 mg de penfluridol par semaine.

*Conclusion* : guérison apparente.

5. Ton... Santa, 34 ans, ménagère.

Dépressions atypiques à plusieurs reprises depuis sept ans. Idées de persécution par le voisinage. Agressive et revendicative, clinophile.

Hospitalisée en 1963 et 1964 à la suite de tentatives de suicide impulsives.

Depuis quelques jours, la patiente fait montre d'une agressivité impulsive à l'égard de ses enfants et de son mari. Délire pauvre et mal élaboré (dit appartenir au peuple céleste et ne pas faire partie du peuple de la terre).

Traitée d'emblée par le penfluridol.

Amélioration rapide et très nette des troubles comportementaux, avec une recrudescence sensible de l'agitation, de l'agressivité et des menées revendicatives à partir du sixième jour.

La réduction trop rapide des doses (de 80 à 40 mg) entraîne une réactivation passagère et atténuée des symptômes.

L'hospitalisation a duré dix semaines.

La patiente a continué à prendre 50 mg de penfluridol chaque semaine pendant un mois, puis elle a abandonné la thérapeutique, prétextant une somnolence induite par le médicament. Il n'y a pas eu de rechute.

*Conclusion* : guérison clinique.

6. Hil... Dorothée, 71 ans, ménagère.

Délice de persécution depuis six ans. Apparition des premières hallucinations auditives, il y a quatre ans.

Pas d'hospitalisation antérieure. Pas de traitement ambulatoire.

Depuis quelques semaines, exacerbation des idées de persécution, sous-tendues par une intense activité hallucinatoire (voix ordurières et menaçantes).

Traitée d'emblée par le penfluridol.

Disparition très rapide des hallucinations et restauration d'un état affectif et thymique normal. Quitte la clinique contre avis après un mois. Continue cependant à recevoir 50 mg de penfluridol par semaine.

*Conclusion* : guérison clinique.

7. Rui... Dolorès, 39 ans, femme d'ouvrage.

Bouffée délirante polymorphe à l'âge de 15 ans.

Hospitalisation de quelques jours, pour cette raison, en 1946, en Espagne.

Depuis quelques jours, la patiente est dans un état d'agitation anxieuse. Elle est hallucinée (elle entend et voit son père mort depuis cinq ans, elle voit la Vierge). Illusions, fausses reconnaissances (elle s'entend parler à la radio), communication par télépathie, pouvoir magique et paramimisme (elle peut donner la mort d'un simple hochement de la tête), idées de persécution et de jalousie. Pas de désorientation temporo-spatiale.

Reçoit d'abord du droperidol pendant quelques jours, avec un excellent résultat. Le relais par le penfluridol s'effectue sans incident jusqu'au sixième jour après la prise, où l'agitation anxieuse reparait chez une patiente qui donne à nouveau l'impression d'être hallucinée. L'administration d'une nouvelle dose de penfluridol fait disparaître la symptomatologie en l'espace de deux à trois heures.

Vers la cinquième semaine, la stabilisation paraît acquise.

L'hospitalisation a duré dix semaines.

La patiente a continué à recevoir 50 mg de penfluridol par semaine.

Elle a interrompu le traitement un mois après sa sortie. Il n'y a pas eu de rechute.

*Conclusion* : guérison clinique.

8. Moi... Vincente, 39

Personnalité psychasthénique, peur conjugale du mariage, personnalité dépressive, réaction dépressive.

Hospitalisée pour dépression.

Depuis deux semaines, idées délirantes interprétatives, sans hallucinations, la mafia, les juifs la persécutent.

Traitée d'abord par Haloperidol, puis par penfluridol depuis quatorze jours.

Les idées délirantes ont disparu, les idées thymiques antérieures sont présentes.

*Conclusion* : maintien de la guérison.

9. Hai... Anne, 29 ans

Pas d'antécédents.

Depuis deux ans, la patiente est mariée à un garçon auquel elle n'a jamais pu s'habituer, développé, de plus en plus agressif, les plus anodins et les plus banaux lui paraissent une vache qui broute, un oiseau qui chante, un objet imaginaire par son fiancé.

Traitée initialement par Haloperidol, puis par penfluridol. La réduction progressive du dosage de penfluridol s'est poursuivie jusqu'à l'arrêt, qu'elle a cessé d'absorber. Depuis lors, nous avons observé une évolution favorable, contenue, sur un espace de temps de quelques mois, avait fait le deuil de l'absence de son mari.

L'hospitalisation a duré dix semaines.

La patiente continue à recevoir 50 mg de penfluridol par semaine.

*Conclusion* : guérison clinique.

10. Fra... Henri, 42

Pas d'antécédents notables.

Depuis un temps indéterminé, la patiente est dans un état de persécution sur des idées délirantes, fabulation très riche faite de persécution, agité, logorrhéique.

Traité d'abord par Haloperidol, puis par penfluridol. Il est fort impressionné par le traitement, les troubles comportementaux délirants paraissent rester présents, la critique du délire s'aggrave.

Le patient a présenté une rechute sous l'administration du médicament.

8. Moi... Vincente, 39 ans, institutrice.

Personnalité psychasthénique majeure : sentiment permanent d'incomplétude, peur conjugquée du mariage et du célibat, fuite devant la promotion professionnelle, réaction dépressive à chaque promotion.

Hospitalisée pour dépression psychasthénique en 1969.

Depuis deux semaines, la patiente énonce un délire de persécution sur base interprétative, sans hallucinations. Le délire s'étend rapidement (les médecins, la mafia, les juifs la persécutent, veulent la tuer).

Traitée d'abord par Halopéridol (15 mg), avec un bon résultat. Reçoit 30 mg de penfluridol depuis quatre mois, en remplacement de l'Halopéridol.

Les idées délirantes ont complètement disparu, laissant la place aux fluctuations thymiques antérieures, de caractère purement névrotique.

*Conclusion* : maintien de la guérison, quant à l'épisode psychotique.

9. Hai... Anne, 29 ans, fermière.

Pas d'antécédents.

Depuis deux ans, la patiente a la conviction délirante d'être aimée par un garçon auquel elle n'a jamais adressé la parole. Un délire d'interprétation s'est développé, de plus en plus extensif, au point que désormais les événements les plus anodins et les plus banals prennent un sens (un avion qui passe, une vache qui broute, un oiseau qui chante). Les médecins font partie d'un plan imaginé par son fiancé pour la mettre à l'épreuve.

Traitée initialement par Halopéridol (15 mg) avec comme résultat une réduction progressive du champ interprétatif. Sous penfluridol (30 mg), l'amélioration s'est poursuivie. La conviction délirante, sans être franchement critiquée, a cessé d'absorber toute l'énergie du sujet. Comme dans le cas Poc..., nous avons observé une évolution thymique, de la dépression larvée à l'euphorie contenue, sur un espace de temps d'environ quatre mois, comme si le sujet avait fait le deuil de l'objet de son délire.

L'hospitalisation a duré quinze semaines.

La patiente continue à recevoir 30 mg de penfluridol par semaine.

*Conclusion* : guérison apparente.

10. Fra... Henri, 42 ans, chômeur.

Pas d'antécédents notoires.

Depuis un temps indéterminé (plusieurs années aux dires du malade), délire de persécution sur des thèmes de jalousie, de préjudice et de filiation. La fabulation très riche fait penser au délire d'imagination. Le patient est anxieux, agité, logorrhéique.

Traité d'abord par Halopéridol (6 mg). Le patient supporte mal la médication. Il est fort imprégné et l'agitation anxieuse croît d'autant. Sous penfluridol, les troubles comportementaux s'amendent rapidement, tandis que le noyau délirant paraît rester provisoirement intact ; à partir de la troisième semaine, la critique du délire s'affirme. Après un mois, la stabilisation est acquise.

Le patient a présenté un syndrome d'impatience très net après chaque administration du médicament. Les symptômes persistaient deux à trois jours. Ils

ont pratiquement disparu quand le malade a reçu un correcteur antiparkinsonien (benzetimide), couplé à un anxiolytique (Valium).

L'hospitalisation a duré douze semaines.

Henri continue à prendre 40 mg de penfluridol par semaine. Il s'est réadapté sans difficulté à son état de chômeur professionnel.

*Conclusion* : guérison clinique.

11. Dau... Michel, 22 ans, manœuvre.

Aucun antécédent.

Depuis un an, apragmatisme croissant, actuellement complet : ne travaille plus, ne sort plus, ne parle plus, reste constamment au lit. Inaffectivité totale. Diagnostic : schizophrénie simple.

Traité initialement par Halopéridol (15 mg) pendant deux mois, sans le moindre bénéfice. Sous penfluridol, une certaine dynamisation se produit : le patient sort pour la première fois de son lit et engage la conversation avec ses voisins, mais rien de plus.

Arrêt du traitement après trois mois.

*Conclusion* : faible amélioration.

12. Bou... Alice, 62 ans, ménagère.

Depuis 1945, nombreux épisodes délirants hallucinatoires imbriqués avec des fluctuations maniaco-dépressives de l'humeur. Considérée comme paraphrène.

Hospitalisée plus de vingt fois depuis vingt-cinq ans.

Se présente en état d'agitation maniaque (logorrhée, fuite des idées, hyperprosexie, comportement ludique). Délire mystique avec hallucinations et illusions visuelles. Idées de persécution. Propos absurdes et fantastiques.

Traité initialement par l'association droperidol-haloperidol, pendant deux semaines. Imprégnation très importante.

Le penfluridol est administré à un moment où le délire et les troubles comportementaux commencent à s'estomper. L'amélioration se poursuit de façon sensible et rapide. Au sixième jour après la première prise, la malade est de nouveau hallucinée. La symptomatologie disparaît très tôt après une nouvelle prise de penfluridol. Après trois semaines de traitement, la patiente est stabilisée. Dans la suite, on ne remarque plus que des variations thymiques d'origine névrotique.

La symptomatologie extrapyramidale reste importante mais bien tolérée.

L'hospitalisation a duré quinze semaines.

Alice a repris une vie normale. Elle reçoit 40 mg de penfluridol par semaine.

*Conclusion* : guérison clinique.

13. Jol... Henriette, 56 ans, ménagère.

Pas d'antécédents notoires avant 1963.

Hospitalisée deux fois, en 1963 et 1966.

Depuis sept ans, la patiente est persuadée que ses voisins l'observent avec un radar et télécommandent ses mouvements. Important syndrome d'influence. Nombreuses interprétations à contenu sexuel.

Traité d'abord par Halopéridol, l'état de la symptomatologie est resté dépressif.

Sous penfluridol, l'état est resté brutal de la posologie (60 mg) ; l'augmentation des épisodes dépressifs.

L'hospitalisation a duré deux semaines.

La patiente continue à être bien stabilisée, notamment par des épisodes dépressifs.

*Conclusion* : stabilisation.

14. Led... Eliane, 44 ans, ménagère.

Depuis dix ans, idées délirantes et épisodes dépressifs de l'humeur.

Hospitalisée deux fois en 1963 et 1966.

Depuis deux semaines, la patiente est atteinte par des hallucinations auditives et visuelles totales.

Traité d'abord par Halopéridol, le malade est cependant fortement amélioré.

Sous penfluridol, la crise est plus violente et l'adynamie se dissipe.

L'hospitalisation a duré deux semaines.

Eliane reste bien compensée par un traitement presque simultané de deux médicaments sans entraîner de recrudescence.

*Conclusion* : guérison clinique.

15. Cla... Marianne, 46 ans, ménagère.

Personnalité névrotique.

Pas d'hospitalisation avant 1963.

Depuis quelques semaines, la patiente est atteinte de crises (épisodes dépressifs) et syndrome d'influence (syndrome téléguidé par une machiavélique).

Traité initialement par Halopéridol, en quelques jours, mais la patiente est restée agitée. Sous penfluridol, les troubles comportementaux disparaissent au contact et l'humeur s'améliore.

L'hospitalisation a duré deux semaines.

La patiente reçoit 40 mg de penfluridol par semaine. Elle a présenté une agoraphobie et un syndrome anxiolytique.

*Conclusion* : guérison clinique.

16. Rob... Liliane, 24 ans, ménagère.

Pas d'antécédents connus.

Aucun traitement antérieur.

ecteur antiparkinsonien

maine. Il s'est réadapté

complet : ne travaille  
litt. Inaffectivité totale.

nt deux mois, sans le  
sation se produit : le  
e la conversation avec

res imbriqués avec des  
comme paraphrène.

fuite des idées, hyper-  
hallucinations et illu-  
fantastiques.

peridol, pendant deux

délire et les troubles  
n se poursuit de façon  
rise, la malade est de  
ôt après une nouvelle  
la patiente est stabi-  
ms thymiques d'origine

mais bien tolérée.

enfluridol par semaine.

isins l'observent avec  
syndrome d'influence.

Traitée d'abord par Halopéridol (90 mg), avec un bon résultat du point de vue de la symptomatologie paranoïaque, mais avec accentuation des signes dépressifs.

Sous penfluridol, l'état thymique s'améliore sensiblement. Une réduction trop brutale de la posologie (60 à 30 mg) entraîne la résurgence de l'état psychotique ; l'augmentation des doses (50 mg) fait à nouveau disparaître celui-ci.

L'hospitalisation a duré douze semaines.

La patiente continue à recevoir 50 mg de penfluridol par semaine et reste bien stabilisée, notamment du point de vue thymique.

*Conclusion* : stabilisation satisfaisante.

14. Led... Eliane, 44 ans, ménagère.

Depuis dix ans, idées de jalousie et de persécution fugaces alternant avec des épisodes dépressifs de plus en plus fréquents et graves.

Hospitalisée deux fois en 1961 et 1969.

Depuis deux semaines, la patiente énonce un délire de persécution sous-tendu par des hallucinations auditives (voix impératives et injurieuses). Anosognosie totale.

Traitée d'abord par Halopéridol (15 mg), avec un résultat satisfaisant. La malade est cependant fort apathique.

Sous penfluridol, la critique des idées délirantes s'affirme, le contact s'améliore et l'adynamie se dissipe progressivement.

L'hospitalisation a duré treize semaines.

Eliane reste bien compensée avec 50 mg de penfluridol par semaine. Le décès presque simultané de deux proches parents l'a affectée de manière normale, sans entraîner de recrudescence des symptômes.

*Conclusion* : guérison clinique.

15. Cla... Marianne, 46 ans, ménagère.

Personnalité névrotique, anxieuse et interprétative.

Pas d'hospitalisation antérieure.

Depuis quelques semaines, hallucinations auditives (voix impératives et injurieuses) et syndrome d'influence (arrêt de la pensée, sentiment d'être épiée et téléguidée par une machine mystérieuse). Importante agitation anxieuse.

Traitée initialement par Halopéridol (90 mg). Les hallucinations disparaissent en quelques jours, mais la patiente reste anxieuse et interprétative. Sous penfluridol, les troubles comportementaux sous-tendus par l'anxiété s'atténuent, le contact et l'humeur s'améliorent.

L'hospitalisation a duré huit semaines.

La patiente reçoit 40 mg de penfluridol par semaine. De retour à son domicile, elle a présenté une agoraphobie qui a cédé rapidement sous thérapeutique anxiolytique.

*Conclusion* : guérison de l'épisode psychotique.

16. Rob... Liliane, 24 ans, dactylo.

Pas d'antécédents connus.

Aucun traitement antérieur.

Depuis six mois, la patiente présente des troubles du comportement (fugue prolongée et immotivée, mutisme, mouvements bizarres). Elle raconte que des inconnus lui envoient des rayons qu'elle essaie d'éviter en changeant constamment de position, ce qui explique la bizarrerie de ses attitudes (paramimismes). Syndrome d'influence net (sentiment d'être observée et téléguidée). Impressions de métamorphose du moi (« Je suis morte et ressuscitée deux fois ; je ne suis plus Liliane, je suis Arlette »). Stéréotypies, persévération motrice, écholalie, échopraxie. Par moments, aspect de stupeur catatonique avec accès d'impulsivité.

Traitée d'abord par Halopéridol (15 mg) durant deux semaines, avec pour résultat la disparition des idées d'influence et la normalisation du comportement. Sous penfluridol, le contact continue de s'améliorer.

L'hospitalisation a duré onze semaines.

Liliane reçoit actuellement 50 mg de penfluridol par semaine. La réadaptation professionnelle s'est faite sans difficulté.

*Conclusion* : guérison clinique.

17. Cou... Marie, 52 ans, ménagère.

La patiente souffre depuis très longtemps d'une maladie de Parkinson bilatérale. La symptomatologie psychotique a débuté en 1955.

Hospitalisations en 1955 et 1965.

Délire de négation d'organes (estomac, foie, reins), idées de persécution et menées processives (contre la Sécurité Sociale).

Traitée d'abord par Halopéridol à faibles doses (3 mg), en raison du risque d'imprégnation. Résultat médiocre.

Sous penfluridol, on observe une sédation sensible de l'anxiété et l'atténuation progressive des conduites d'opposition. Marie, qui refusait jusque-là toute nourriture, accepte de s'alimenter.

Au sixième jour, les troubles du comportement d'allure négativiste disparaissent, pour se dissiper après une nouvelle administration de la drogue. La même séquence se reproduit plusieurs fois.

L'hospitalisation a duré dix-huit semaines.

La patiente reste relativement bien stabilisée avec une dose hebdomadaire de 10 mg.

*Conclusion* : stabilisation satisfaisante.

18. Col... Monique, 31 ans, ménagère.

Dépression anxieuse en avril 1969.

Hospitalisée à cette occasion et traitée avec succès par sismothérapie.

Depuis plusieurs jours, la patiente présente un état de grande agitation anxieuse. Raptus suicidaire et meurtrier. Discordance manifeste. Hallucinations (répond à des voix, parle aux insectes). Sentiment d'inaffectivité douloureuse et de métamorphose pour elle-même et les autres.

Le traitement par Halopéridol (15 mg), associé à la sismothérapie, permet d'obtenir une stabilisation fragile. Le relais par le penfluridol s'opère sans incident.

L'hospitalisation a duré vingt-six semaines.

Quelques jours après l'arrêt du médicament (50 mg), Monique reprend le contact avec sa personne de son fils. Bien que la patiente décide d'interrompre le traitement.

La malade avait présenté une dépression anxieuse après la prise du médicament. On ne peut noter que le raptus s'est produit.

*Conclusion* : échec.

19. Joly... Charles, 23 ans.

Débilité mentale.

Pas de traitement antérieur.

Depuis plusieurs mois, Charles présente des idées délirantes sur thèmes hypocondriaques. Il se préoccupe de son corps, il n'a plus d'esquisses obsessionnelles et obsédantes. Anxiété majeure.

Le traitement par Halopéridol a permis une amélioration très éphémère. La symptomatologie est à son maximum.

Après deux semaines de traitement, les idées délirantes sont abolies et le contact s'est amélioré.

L'hospitalisation a duré deux semaines.

Le patient reçoit actuellement 10 mg de penfluridol.

20. Laj... Juliette, 49 ans.

Depuis quatorze ans, la patiente présente une schizophrénie chronique, évoluant par épisodes dépressifs, de plus en plus sévères. Tous les traitements ont été tentés, réels mais transitoires.

Hospitalisée six fois.

Actuellement, concert d'initiative. Elle se comporte normalement ses voisines par rapport à son état. Anxiété majeure.

L'Halopéridol a été tenté sans succès. Les troubles provoqués par un traitement sur les hallucinations.

Après deux semaines de traitement, les idées délirantes ont disparu, la dépression a disparu et le contact s'est amélioré considérablement.

La patiente est toujours stable. On ne peut noter qu'il se produise d'incident.

*Conclusion* : guérison clinique.



comportement (fugue  
). Elle raconte que des  
en changeant constam-  
études (paramimismes).  
éléguée). Impressions  
de deux fois ; je ne suis  
tion motrice, écholalie,  
avec accès d'impulsivité.  
deux semaines, avec pour  
tation du comportement.

emaine. La réadaptation

adie de Parkinson bila-  
55.

idées de persécution et  
(g), en raison du risque

l'anxiété et l'atténuation  
refusait jusque-là toute

allure négativiste repa-  
ration de la drogue. La

une dose hebdomadaire

par sismothérapie.

at de grande agitation  
manifeste. Hallucinations  
inaffectivité douloureuse

a sismothérapie, permet  
penfluridol s'opère sans

Quelques jours après la sortie de clinique, le lendemain de la prise du médicament (50 mg), Monique présente un nouveau raptus meurtrier sur la personne de son fils. Bien qu'elle critique son geste immédiatement après, on décide d'interrompre le traitement et d'entamer une cure de Sakel.

La malade avait présenté chaque semaine au même moment, soit neuf heures après la prise du médicament, une crise oculogyre brève. Il est intéressant de noter que le raptus s'est produit à peu près au même moment.

*Conclusion* : échec.

19. Joly... Charles, 23 ans, sans profession.

Débilité mentale.

Pas de traitement antérieur.

Depuis plusieurs mois, le patient énonce un délire de tonalité mélancolique sur thèmes hypocondriaques (le cerveau se vide, les médicaments pourrissent son corps, il n'a plus d'estomac) et de culpabilité sexuelle. Idées de suicide obsédantes. Anxiété majeure et contact visqueux.

Le traitement par Halopéridol associé à la sismothérapie n'amène qu'une amélioration très éphémère. Au moment de l'administration du penfluridol, la symptomatologie est à son acmé.

Après deux semaines de traitement, l'anxiété est tombée, les idées hypocondriaques délirantes sont abandonnées, la phobie d'impulsion suicidaire a disparu et le contact s'est amélioré de façon remarquable.

L'hospitalisation a duré dix-sept semaines.

Le patient reçoit actuellement 50 mg de penfluridol chaque semaine.

20. Laj... Juliette, 49 ans, ouvrière.

Depuis quatorze ans, la patiente présente tous les signes d'une psychose hallucinatoire chronique, évoluant sans rémission spontanée, émaillée de nombreux épisodes dépressifs, de plusieurs déménagements et de deux tentatives de suicide sérieuses. Tous les traitements neuroleptiques ont été tentés avec des succès réels mais transitoires.

Hospitalisée six fois.

Actuellement, concert ininterrompu de voix contradictoires (elle entend continuellement ses voisines parler d'elle en termes péjoratifs). Humeur très dépressive. Anxiété majeure.

L'Halopéridol a été interrompu deux semaines auparavant en raison des troubles provoqués par une forte imprégnation et de son inefficacité actuelle sur les hallucinations.

Après deux semaines de traitement par le penfluridol (50 mg), les hallucinations ont disparu, la dépression et l'anxiété sont nettement diminuées et le contact s'est amélioré considérablement.

La patiente est toujours hospitalisée mais rentre chez elle en week-end sans qu'il se produise d'incident.

*Conclusion* : guérison clinique.

Au terme de cette revue synoptique, nous pouvons faire un bilan très rapide. Sur 20 malades psychotiques, après trois à quatre mois de *follow-up* pour la plupart, nous sommes en droit de considérer que 17 sont cliniquement guéris ou stabilisés d'une façon satisfaisante, le critère étant la réinsertion sociale (familiale et professionnelle) réussie. Dans un cas (11) l'amélioration a été réelle mais faible. Un cas a réagi de façon heureuse mais transitoire (3). Dans le dernier cas (18), le penfluridol paraît n'avoir exercé aucun effet thérapeutique.

### Etude psychométrique

#### A. Méthodologie.

Les tests utilisés ne visent pas à rendre compte de l'effet antipsychotique de la drogue, mais ils cherchent à apprécier certaines modifications intellectuelles, perceptives et motrices.

Ils ont été répétés à intervalles d'un à deux mois : la première fois avant traitement, la seconde fois simultanément à l'administration de la dose maximum, la troisième fois lorsque le traitement d'entretien est établi.

Les tests choisis pour constituer la batterie d'expérimentation sont :

- 1° le test d'attention K-T (barrage de signes);
- 2° le test de code extrait de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes ;
- 3° *l'Organic integrity test* de Tien ;
- 4° l'épreuve graphique d'organisation perceptive de Bender.

#### B. Résultats.

	<i>Test d'attention (K-T)</i>		
	I	II	III
Note totale moyenne	48,4	42,5	39,7
Temps moyen	17'08"	12'04"	10'23"
Coefficient $\frac{\text{note} \times \text{temps}}{100}$	8,22	5,10	3,97
<i>Test de Code (Wechsler)</i>			
Note moyenne	20,8	27,5	32,2
Note standard moyenne	5,8	7,6	8,8
<i>Organic integrity test (Tien)</i>			
Note moyenne	48,3	57,8	48
<i>Test de Bender</i>			
Note moyenne	36,2	37	36,5

#### C. Commentaires.

1. a) Le fait le plus remarquable est le rythme de travail nettement plus favorable au K-T).
  - b) Au pire, cette amélioration est de l'attention et une diminution du nombre d'erreurs.
  - c) Au mieux, elle est de l'efficiency (moindre temps au Tien et au Bender).
  - d) Dans presque tous les cas, il y a nettement plus favorabilité au K-T).
2. Les possibilités d'amélioration dans quelques cas, elles sont limitées.
  3. Aucun trouble moteur n'est enregistré aucune dépression au Bender.

En conclusion, sans l'effet de la drogue, on peut dire que les patients ont bénéficié librement d'une plus grande autonomie adéquate. Leurs performances ont été de 73 % des cas ; leur contact avec le milieu se déroulant normalement.

#### Etude

Parallèlement à l'étude électroencéphalographique, les patients ayant reçu préalablement 100-200 gouttes *pro die* ont eu 2 cas venant du Déhydroépilepsol.

Chez chaque patient, un, souvent deux tracés ont été administrés d'embargo, en dehors de toute imprégnation, une thérapeutique (d'Amytal). Chez les autres

avons faire un bilan  
ois à quatre mois de  
it de considérer que  
e façon satisfaisante,  
e et professionnelle)  
éelle mais faible. Un  
3). Dans le dernier  
n effet thérapeutique.

de l'effet antipsycho-  
certaines modifications

ois : la première fois  
à l'administration de  
traitement d'entretien

expérimentation sont :

lligence de Wechsler

de Bender.

### C. Commentaires.

1. a) Le fait le plus constant est l'accélération extraordinaire du rythme de travail (K-T et code).  
b) Au pire, cette accélération peut entraîner un relâchement de l'attention et une diminution de l'acuité intellectuelle (augmentation du nombre d'erreurs et d'omissions au K-T, note abaissée au Tien).  
c) Au mieux, elle s'accompagne d'une amélioration généralisée de l'efficacité (moins de fautes au K-T ; note plus élevée au code, au Tien et au Bender).  
d) Dans presque tous les cas, le rapport rapidité/précision devient nettement plus favorable (abaissement du coefficient  $\frac{\text{note X temps}}{100}$  au K-T).
2. Les possibilités d'apprentissage sont au moins conservées ; dans quelques cas, elles sont très accrues.
3. Aucun trouble moteur n'apparaît en cours de traitement : on n'enregistre aucune modification systématique du graphisme au Bender.

En conclusion, sans faire d'hypothèse sur les modes d'action de la drogue, on peut dire que les sujets traités paraissent disposer plus librement d'une plus grande énergie psychique, qu'ils utilisent plus adéquatement. Leurs performances intellectuelles s'améliorent dans 73 % des cas ; leur contact avec le réel est plus souple ; leurs échanges avec le milieu se déroulent sur un rythme plus normal.

### Etude électroencéphalographique

Parallèlement à l'étude clinique, 18 cas ont été suivis sur le plan électroencéphalographique : 7 cas placés d'emblée sous penfluridol, 9 cas ayant reçu préalablement de l'Halopéridol (huit à doses importantes de 100-200 gouttes *pro die*, un à doses moyennes de 45 gouttes *pro die*), 2 cas venant du Déhydrobenzépéridol (droperidol), de 9 à 12 ml par jour.

Chez chaque patient, préalablement à l'administration du penfluridol, un, souvent deux tracés ont été effectués. Chez les 7 cas où le R 16341 a été administré d'emblée, ces enregistrements ont été effectués en dehors de toute imprégnation neuroleptique (patients recevant uniquement une thérapeutique standardisée hypnotique du coucher : 400 mg d'Amytal). Chez les onze autres patients, les tracés de référence ont

II	III
42,5	39,7
12'04"	10'23"
5,10	3,97
27,5	32,2
7,6	8,8
57,8	48
37	36,5

été effectués sous haloperidol ou droperidol avec une thérapeutique hypnosédative identique.

Sous penfluridol, tous les tracés ont été effectués le lendemain de l'administration de la dose hebdomadaire (lors du *peak effect*) : trois tracés par patient (au premier, deuxième et troisième mois de l'administration).

Les tracés ont été enregistrés sur un appareil à 15 canaux, utilisant cinq montages : longitudinal, transversal, circulaire, grandes distances interélectrodes et monopolaire. Une hyperpnée de six minutes, une SLI aux différentes fréquences, y compris les éclairs couplés, ont été effectués de façon systématique.

Chaque EEG a été dépouillé suivant une grille reprenant les principales variables du tracé : fréquence, amplitude, morphologie, topographie et symétrie des différents rythmes ; topographie, chronologie et morphologie des activités paroxystiques, réactivité des différents grapho-éléments à l'ouverture des yeux, à l'hyperpnée et à la SLI.

Les résultats sont classés en deux groupes :

premier groupe : penfluridol administré d'emblée ;

deuxième groupe : comparaison effets haloperidol ou droperidol-penfluridol.

Résultats du *premier groupe* : 7 patients.

Les modifications observées dans tous les cas sont : une régulation et une diminution légère de la fréquence de l'activité alpha (1 à 2 cycles par seconde), une augmentation de son amplitude, une augmentation de sa diffusion vers les régions antérieures.

Dans 3 cas, nous avons mis en évidence la superposition d'activités tête 4-6 c/s et delta 3 c/s peu amples, isolées ou en bouffées peu irritatives, parfois discrètement angulaires, réactives sur les régions postérieures (constatations classiques avec tous les neuroleptiques).

Dans 2 cas, quelques bouffées sporadiques tête-delta, très peu voltées, peu irritatives, s'inscrivent sur les régions antérieures, sans latéralisation dominante, traduisant de discrètes répercussions sur les structures profondes. Les activations ont été inopérantes dans tous les cas.

Si aucune latéralisation ou focalisation n'est apparue sous thérapeutique, par contre chez deux jeunes délirants une focalisation irritative latéralisée, constatée avant administration thérapeutique, a disparu progressivement sous penfluridol. Dans deux autres cas, schizophrènes paranoïdes, une asymétrie fonctionnelle des activités tête-alpha inscrites sur les régions moyennes et postérieures s'estompe également sous penfluridol.

Résultats du *deuxième*

Dans les 11 cas où période de sevrage inter-  
peridol ou de droperidol  
tributaires de l'importa

Dans le seul cas, c  
moyennes (psychose ha  
accélération du rythme  
moyenne). Dans les au  
(4 cas), soit un ralent  
un seul tracé, non réac  
la fréquence est restée in  
de fréquence observées

De façon générale, l  
rythme alpha ont été c  
a été administré d'embl

Ces différents patien  
leptique importante, pr  
delta) sur les régions

Ces activités lentes po  
du rythme de base,  
marquant davantage lo

Par contre, six de  
sous haloperidol, des  
(1 à 4 c/s), parfois irri  
maximale antérieure.  
d'origine profonde s'atr  
un cas, une latéralisati  
pendant une administr

En conclusion, au s  
de cas, recul maximum  
clinique qu'électroencép  
épileptogènes. Nous n  
l'apparition sur les tr  
de pointes-ondes typiqu  
cependant : aucun épil  
étudiée.

Au contraire, une fo  
dans deux cas, apparu  
cas, disparaît sous pen

Les signes de dysfo  
parfois irritatifs, symétr

Résultats du *deuxième groupe*.

Dans les 11 cas où la thérapeutique par penfluridol a succédé, sans période de sevrage intermédiaire, à l'administration préliminaire d'haloperidol ou de droperidol, les modifications observées sont largement tributaires de l'importance et de la durée de l'imprégnation préalable.

Dans le seul cas où l'haloperidol avait été administré à doses moyennes (psychose hallucinatoire chronique, 49 ans), on assiste à une accélération du rythme fondamental (subalpha 7 c/s-9 c/s, fréquence moyenne). Dans les autres cas, nous constatons soit une accélération (4 cas), soit un ralentissement (6 cas) de la fréquence de base. Dans un seul tracé, non réactif d'ailleurs à toute thérapeutique psychotrope, la fréquence est restée inchangée. Dans les dix autres cas, les modifications de fréquence observées n'ont pas excédés 1 à 2 c/s,

De façon générale, la régularisation, l'amplification, la diffusion du rythme alpha ont été observées, comme dans les cas où le penfluridol a été administré d'emblée.

Ces différents patients, soumis à une thérapeutique préalable neuroleptique importante, présentaient tous des signes dysfonctionnels (tête-delta) sur les régions postérieures.

Ces activités lentes postérieures évoluent parallèlement aux modifications du rythme de base, s'atténuant lorsque la fréquence augmente, se marquant davantage lorsque le rythme se ralentit.

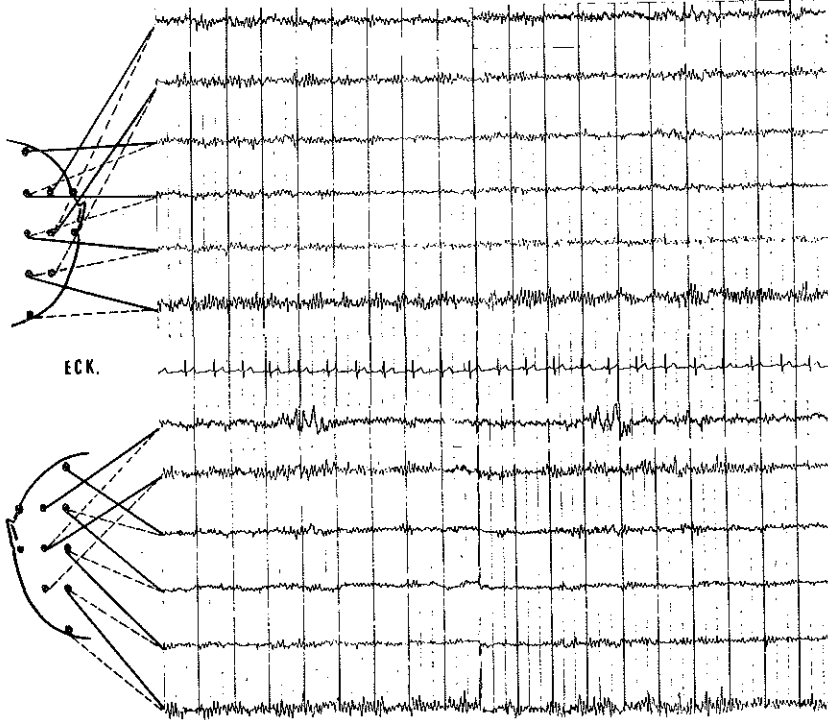
Par contre, six de nos cas présentaient sur les tracés enregistrés sous haloperidol, des activités tête-delta amples en brèves bouffées (1 à 4 c/s), parfois irritatives, souvent bilatérales synchrones à projection maximale antérieure. Dans tous les cas, ces signes dysfonctionnels d'origine profonde s'atténuent puis disparaissent sous penfluridol. Dans un cas, une latéralisation très irritative (pointe-onde dégradée), apparue pendant une administration d'haloperidol, disparaît sous penfluridol.

En conclusion, au stade actuel de l'expérimentation (nombre limité de cas, recul maximum de trois mois), le penfluridol, tant sur le plan clinique qu'électroencéphalographique, semble dépourvu de propriétés épileptogènes. Nous n'avons jamais relevé en cours de thérapeutique l'apparition sur les tracés de grapho-éléments irritatifs ayant l'aspect de pointes-ondes typiques ou dégradées. Une réserve importante s'impose cependant : aucun épileptique avéré n'a été inclus dans la population étudiée.

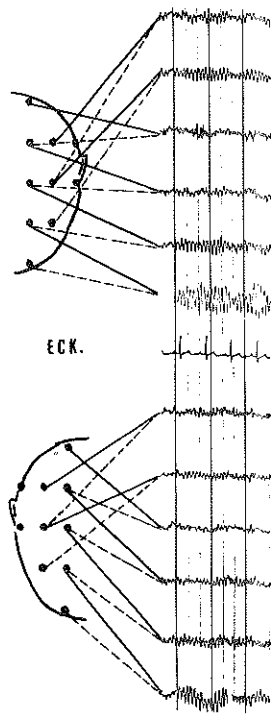
Au contraire, une focalisation irritative, existant avant tout traitement dans deux cas, apparue lors de l'administration d'haloperidol dans un cas, disparaît sous penfluridol (fig. 5-5' et 6-6').

Les signes de dysfonction (tête-delta bilatéraux, souvent synchrones, parfois irritatifs, symétriques, à projection bilatérale antérieure), d'origine

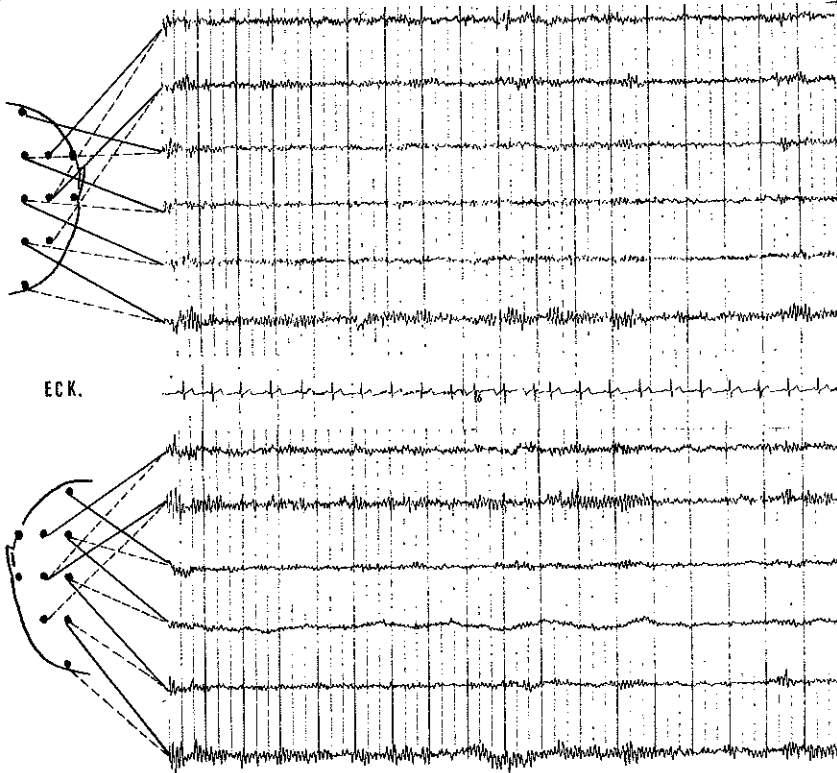
Jean P., 21 ans. **Erotomanie et persécution.** 20.3.1970 - Sans traitement



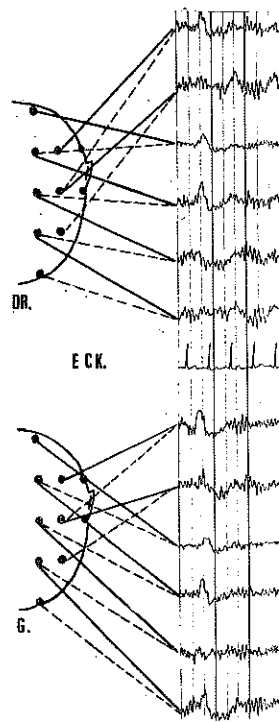
Henri F., 42 ans.



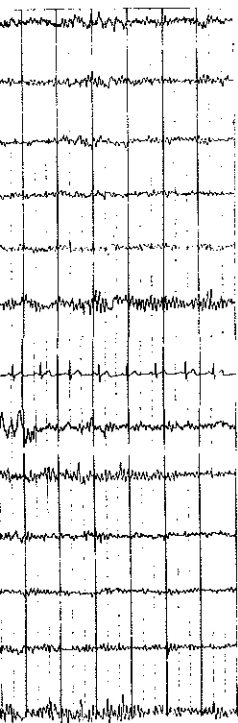
Jean P., 21 ans. **Erotomanie et persécution.** 20.4.1970 - R.16.341 : 40 MG IJ/7



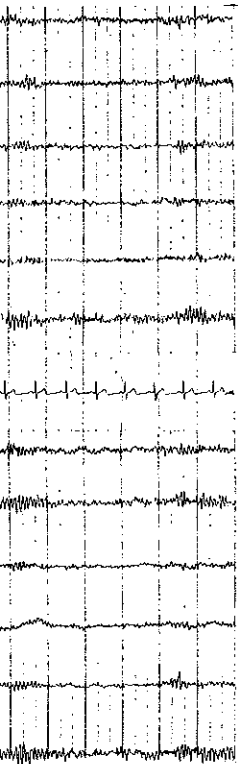
Henri F., 42 ans. P



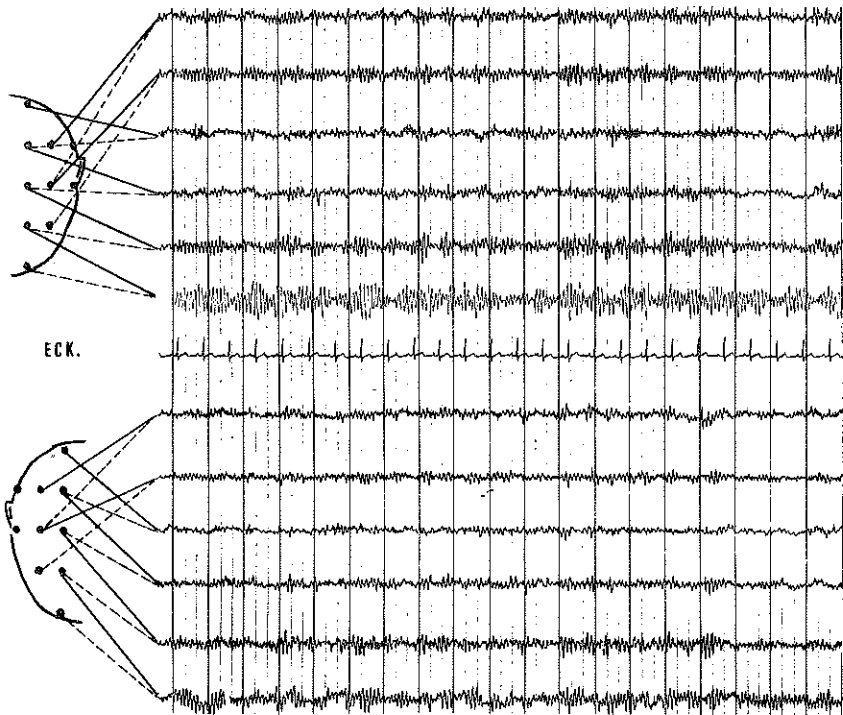
) - Sans traitement



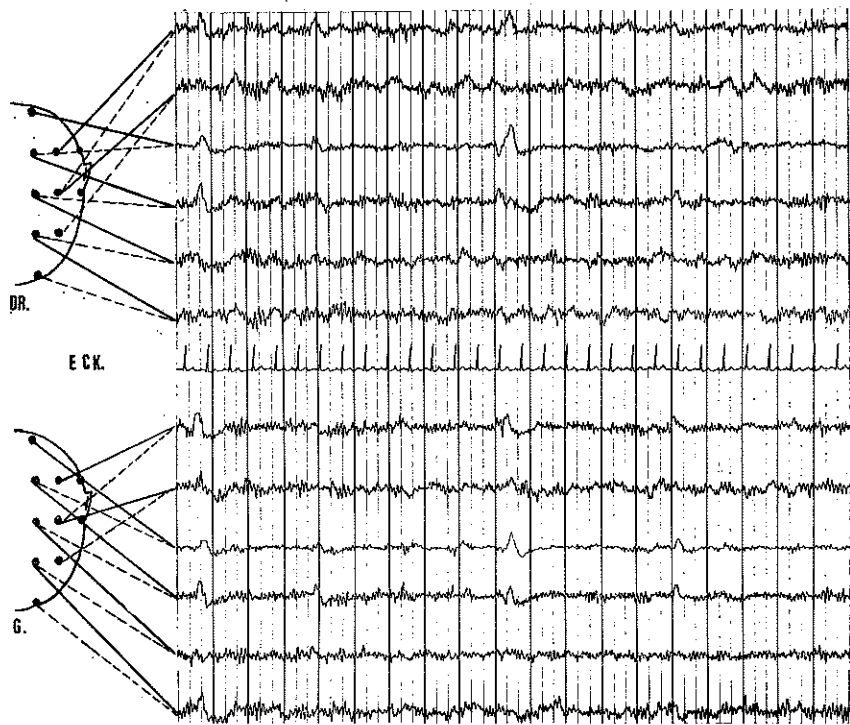
R.16.341 : 40 MG 1J/7



Henri F., 42 ans. **Paranoia.** 12.3.1970 - 16.341 : 50MG 1J/7



Henri F., 42 ans. **Paranoia.** 2.1.1970 - Haloperidol : 10MG PRO DIE



profonde, apparaissent nettement moins importants qu'avec les neuroleptiques incisifs utilisés habituellement dans le service (haloperidol, trifluoperidol, thioproperazine au premier chef). Nous avons simplement observé l'apparition de quelques signes dysfonctionnels peu marqués chez deux patients où le penfluridol a été administré d'emblée. En général, les modifications rencontrées consistent en brèves bouffées d'activités lentes (3 à 4 c/s), peu amples et inscrites sur les régions postérieures sans latéralisation, en un ralentissement, une diffusion et une régularisation du rythme alpha.

### Conclusions

Le penfluridol doit être considéré comme un neuroleptique incisif véritable, à effet prolongé.

Son *action antipsychotique*, antidélirante et antihallucinatoire, est indubitable. Elle se manifeste après un temps qui peut être variable, allant de quelques heures à trois semaines.

Dans les cas qui ont répondu rapidement à l'action de la drogue, c'est au niveau des traits de comportement (agitation, opposition, anorexie, troubles du contact) que ses effets ont été d'abord appréciés, le recul pris par le sujet vis-à-vis de son activité délirante ou hallucinatoire étant souvent plus lent à se manifester et plus difficile à évaluer objectivement.

Les *effets sédatifs* du penfluridol n'ont paru déterminants que dans la mesure où ils étaient directement liés à son pouvoir incisif. L'action du penfluridol sur l'agitation et l'anxiété ne semble efficace que lorsque celles-ci sont sous-tendues par un délire. Sinon, on peut penser que le penfluridol est plutôt doué d'un pouvoir dynamogène et désinhibant, probablement même anxiobolique, qui le rend utile dans les cas où la symptomatologie est dominée par le ralentissement psychomoteur et l'appauvrissement affectif.

Dans quelques cas, la drogue exerce incontestablement des effets paradoxaux, fouettant le délire et toutes ses manifestations secondaires. Ce qui fait penser : 1° que cette action est probablement en rapport avec les propriétés dynamisantes de la drogue, ou 2° qu'il peut exister dans certains cas un spectre d'efficacité optimale au-delà et en deçà duquel l'activité est faible ou nulle.

Les *effets thymiques* du penfluridol sont en première approximation favorables. Dans aucun cas, la drogue ne s'est révélée directement dépressogène. Souvent, au contraire, une fois l'activité délirante éliminée ou tenue à bonne distance, nous avons observé chez la majorité des sujets une stabilisation thymique très satisfaisante et, chez quelques-uns

même, une tendance à être rendus à la vie active. À court, la réadaptation est légère, la tendance dépressive névrotique. Au stade de penfluridol n'est pas permis, par son action affectivement de façon

Nous avons déjà dit être brève (quelques heures)

Sa *durée d'action* a certain nombre de pa à l'activité délirante ou Ce laps de temps pour cette conclusion pratique phase active, la drogue la stabilisation paraît à la posologie hebdom pas encore d'un recul

La *posologie moyenne* comprimés étant ingérés préférence le soir. Non compensée avec une dose

Il est plus difficile de peut être assuré quand de leur affection psychologique peuvent entraîner des posologie, si elle est trop En principe, la dose dépassée.

Les *effets secondaires* tiques. Quelques patients qui suivent immédiatement somnolence étant le plus pénible. C'est pourquoi

Sauf chez les patients signes extrapyramidaux (tremblement) se sont vus graphométriques pour Un seul sujet vierge de et du tremblement à la



même, une tendance à l'euphorie. Pour tous les malades actuellement rendus à la vie active après un temps d'hospitalisation relativement court, la réadaptation s'est faite sans heurts. Dans les rares cas où une légère tendance dépressive s'est manifestée, elle avait un sens purement névrotique. Au stade actuel de l'observation, il nous apparaît que le penfluridol n'est pas doué d'une activité thymique propre, mais qu'il permet, par son action incisive, la restauration d'une capacité de réagir affectivement de façon normale, ou névrotique, à des situations réelles.

Nous avons déjà dit que la *latence d'action* du penfluridol pouvait être brève (quelques heures).

Sa *durée d'action* a pu être appréciée avec quelque rigueur chez un certain nombre de patients où les paramètres observables ayant trait à l'activité délirante ou hallucinatoire étaient particulièrement visibles. Ce laps de temps peut être évalué à cent vingt heures environ. D'où cette conclusion pratique importante : chez les patients psychotiques en phase active, la drogue doit être administrée tous les cinq jours. Quand la stabilisation paraît bien acquise, on peut sans doute en revenir à la posologie hebdomadaire sans grand danger, mais nous ne disposons pas encore d'un recul suffisant pour l'affirmer.

La *posologie moyenne* d'entretien se situe entre 30 et 50 mg, les comprimés étant ingérés en une seule prise, une fois par semaine, de préférence le soir. Nous suivons cependant une malade qui reste bien compensée avec une dose hebdomadaire de 10 mg.

Il est plus difficile de dire à partir de quelle dose l'effet thérapeutique peut être assuré quand on s'adresse à des patients dans la phase aiguë de leur affection psychotique. Nous avons vu que de fortes doses (100 mg) peuvent entraîner des effets paradoxaux et que la réduction de la posologie, si elle est trop rapide, entraîne une recrudescence des symptômes. En principe, la dose de 60 mg hebdomadaire ne devrait jamais être dépassée.

Les *effets secondaires* de la drogue sont minimes aux doses thérapeutiques. Quelques patients se sont plaints de somnolence dans les heures qui suivent immédiatement la prise du médicament, cette période de somnolence étant le plus souvent accompagnée d'insomnie particulièrement pénible. C'est pourquoi il est utile d'administrer le médicament le soir.

Sauf chez les patients antérieurement traités par haloperidol, les signes extrapyramidaux cliniquement décelables (rigidité, hypertonie, tremblement) se sont révélés discrets. Il faut avoir recours aux épreuves graphométriques pour juger des très légères modifications intervenues. Un seul sujet vierge de traitement antérieur a présenté de la rigidité et du tremblement à la dose de 60 mg.

Chez la moitié des sujets, l'imprégnation s'est manifestée essentiellement par une *impatience motrice*, avec ou sans hyperkinésie, mais toujours anxiogène dans une certaine mesure.

C'est probablement le syndrome d'impatience qui est responsable de l'insomnie signalée chez d'aucuns. Cette symptomatologie secondaire ne s'étend que rarement au-delà d'une trentaine d'heures. Elle est facilement jugulée par l'administration conjointe d'un correcteur anti-parkinsonien et d'un anxiolytique léger.

La xérostomie, les troubles de l'accommodation et la dysurie n'ont été signalés que par des patients recevant des correcteurs.

Aucun sujet ne s'est plaint de troubles en rapport avec d'éventuelles fluctuations tensionnelles. Les effets du penfluridol sur l'appareil cardiovasculaire sont négligeables.

#### RESUME

Le penfluridol Janssen (R 16341) est un nouveau neuroleptique à effet prolongé. Son action antipsychotique, antidélirante et antihallucinatoire, expérimentée chez vingt malades psychotiques en phase productive, s'est révélée remarquablement efficace. La drogue semble par ailleurs être dépourvue d'action sédative et d'effets thymiques propres. Le penfluridol doit donc être considéré comme un neuroleptique incisif pur.

Son action peut se manifester très rapidement après la première prise, parfois après un délai de quelques heures.

L'activité thérapeutique couvre en moyenne une période de cinq jours. La dose hebdomadaire utile est variable et se situe autour de 40 mg, *per os*.

Les effets secondaires, parkinsoniens ou adrénolytiques, sont minimes. Un syndrome d'impatience motrice, facilement contrôlable, survient habituellement le lendemain de la prise du médicament.

L'évolution de chaque cas, après cinq mois d'observation, est évaluée au moyen de l'échelle FCRS d'Overall.

L'histoire des malades est rapportée par les auteurs avec quelque détail.

Les tests psychométriques ont permis d'objectiver l'amélioration thérapeutique, d'une façon très nette dans la plupart des cas.

Les tracés électroencéphalographiques sont restés remarquablement stables pendant toute la durée de l'expérimentation. Les études toxicologiques n'ont pas mis en évidence de perturbation métabolique notable.

En bref, le penfluridol est un neuroleptique à effet prolongé doué d'un pouvoir incisif, en particulier antidélirant, très efficace. Il est facilement maniable, peu toxique et dénué d'effets secondaires importants.

#### SAMENVATTING

*Langwerkende neuroleptica. III. Een doorgevoerde studie met penfluridol (R 16341).*

Het R 16341 Janssen is een nieuw langwerkend neurolepticum. De anti-psychootische werking (met invloed op de waan en de hallucinaties) was

bezonder doeltreffend in  
Het middel blijkt bovendien  
te hebben. Het R 16341  
beschouwd worden.

De werking kan vrij  
uren. De invloed blijft g  
dosis is wisselend en ligt  
parkinsonisme als adreno  
lijk daags na het innem

Na vijf maanden obser  
FPRS-schaal. Met enkele  
vermeld. Psychometrisch  
zeer duidelijk gewezen op  
aanduidingen zijn opmer  
logische studie wees op

Kortom het R 16341  
fende actieve werking; h  
geen belangrijke nevenw

#### *Long-acting neuroleptics.*

The R 16341 is a n  
psychotic patients with h  
drug does not show any s  
Janssen should be consi

It has a fast action, e  
and lasting more or less  
average, enough. Althoug  
the parkinsonian and ac  
theless, the day after the  
controlled.

FPRS scale was given  
patients was reported in  
vement in most of the o  
observed during the who

The R 16341 Janssen o  
neuroleptic, easy to han

#### *Neuroleptika mit langer (R 16341).*

Das R 16341 Janssen i  
Seine antipsychotische (a  
bei 20 psychotischen Pati

ifestée essentiellement  
inésie, mais toujours

ui est responsable de  
matologie secondaire  
e d'heures. Elle est  
d'un correcteur anti-

et la dysurie n'ont  
correcteurs.

ort avec d'éventuelles  
sur l'appareil cardio-

neuroleptique à effet  
antihallucinatoire, expé-  
rimentale, s'est révélée  
être dépourvue d'action  
doit donc être considéré

a première prise, parfois

riode de cinq jours. La  
r de 40 mg, *per os*.

ues, sont minimales. Un  
survient habituellement

rvation, est évaluée au

avec quelque détail.

l'amélioration thérapeu-

remarquablement stables  
les toxicologiques n'ont  
ble.

et prolongé doué d'un  
ce. Il est facilement  
importants.

studie met penfluridol

neurolepticum. De anti-  
de hallucinatie) was

bezonder doeltreffend in proeven op 20 psychoslijders in de productieve fase. Het middel blijkt bovendien geen pijnstillende of zuivere thymische werking te hebben. Het R 16341 moet dan ook als een zuiver en actief neurolepticum beschouwd worden.

De werking kan vrij onmiddellijk zijn na een eerste gift, soms na enkele uren. De invloed blijft gemiddeld vijf dagen aanhouden. De nuttige dagelijkse dosis is wisselend en ligt rond de 40 mg *per os*. De secundaire effecten, zowel parkinsonisme als adrenolyse, zijn miniem. Wel ziet men gemakkelijk, gewoonlijk daags na het innemen van het middel, een motorisch onrust syndroom.

Na vijf maanden observatie werd voor elk geval, de evolutie geschat met de FPRS-schaal. Met enkele bijzonderheden wordt de geschiedenis van de zieken vermeld. Psychometrische proeven hebben in het merendeel van de gevallen zeer duidelijk gewezen op een objectieve verbetering. De electroencefalografische aanduidingen zijn opmerkelijk stabiel gebleven tijdens de proeve. De toxicologische studie wees op geen noemenswaardige stofwisselingsstoornissen.

Kortom het R 16341 is een langwerkend neurolepticum, met een doeltreffende actieve werking; het is gemakkelijk hanteerbaar, weinig toxisch en heeft geen belangrijke nevenwerkingen.

#### SUMMARY

*Long-acting neuroleptics. III. Pilot study of penfluridol (R 16341).*

The R 16341 is a new long-acting neuroleptic which, used on 20 acute psychotic patients with hallucinations, revealed itself remarkably effective. This drug does not show any sedative or emotional side effects. Therefore the R 16341 Janssen should be considered as a drug with essential neuroleptic effects.

It has a fast action, effective in a few hours after the first administration and lasting more or less five days. A weekly dosis of 40 mg *per os* is, on the average, enough. Although the individual sensitivity to the drug varies greatly, the parkinsonian and adrenolytic side effects are minimal. It induces nevertheless, the day after the administration, some restlessness which can be easily controlled.

FPRS scale was given to each case after five months. The history of the patients was reported in detail. The psychometric tests showed a clear improvement in most of the cases; no EEG neither metabolic abnormalities were observed during the whole investigation.

The R 16341 Janssen can be considered as a strong and effective longlasting neuroleptic, easy to handle and with no side-effects or toxicity.

#### ZUSAMMENFASSUNG

*Neuroleptika mit langer Wirkungsdauer. III. Untersuchung des Penfluridols (R 16341).*

Das R 16341 Janssen ist ein neues Neuroleptikum mit verlängerter Wirkung. Seine antipsychotische (antidelirante und antihalluzinatorische) Wirkung, die bei 20 psychotischen Patienten in der akuten Phase erprobt wurde, erwies sich

als ausserordentlich gut. Zudem scheint das Mittel keinerlei sedative und eigene thymische Nebenerscheinungen hervorzurufen. Das R 16341 kann als ein reines Neuroleptikum angesehen werden.

Die Wirkung kann nach der ersten Verabfolgung eintreten, manchmal nach einigen Stunden. Die therapeutische Wirkung erstreckt sich im Durchschnitt auf fünf Tage. Die wöchentliche Dosis ist unterschiedlich, bewegt sich aber um 40 mg *per os*. Die Nebenerscheinungen, auch die parkinsonschen und adrenalytischen, sind geringfügig. Ein Syndrom motorischer Ungeduld, das leicht unter Kontrolle zu bringen ist, zeigt sich gewöhnlich am Tag nach der Einnahme des Medikaments.

Nach fünfmonatiger Beobachtung wird die Entwicklung jedes Falles nach der Skala FPRS bewertet. Die Krankheitsgeschichte wird mit einigen Einzelheiten widergegeben. In den meisten Fällen konnte die therapeutische Besserung eindeutig anhand der psychometrischen Tests nachgewiesen werden. Während der ganzen Dauer der Versuche waren die Elektroencephalogramme bemerkenswert gleichmässig und beständig. Die toxologischen Untersuchungen zeigten keine nennenswerten Störungen des Metabolismus.

Kurz, das R 16341 ist ein Neuroleptikum mit verlängerter und starker, einschneidender Wirkung, kaum toxisch, leicht zu handhaben und ohne nennenswerte Nebenwirkungen.

#### RIASSUNTO

*Neurolettici ad azione protratta. III. Studio pilota del penfluridol (R 16341).*

L'R 16341 Janssen è un nuovo neurolettico « retard ». La sua azione antipsicotica (antidelirante e anti-allucinatoria) sperimentata in 20 malati psicotici si è rivelata di una efficacia notevole. Daltra parte il farmaco appare privo di azione sedativa e di effetti timici a lui propri. L'R 16341 deve dunque essere considerato quale un neurolettico incisivo puro.

La sua azione può manifestarsi sollecitamente dopo la prima somministrazione, a volte dopo un intervallo di qualche ora.

L'azione terapeutica copre in media un periodo di cinque giorni. La dose periodica efficace è variabile e si aggira sui 40 mg, *per os*.

Ridottissimi gli effetti secondari, sia parkinsoniani, sia adrenolitici. Una sindrome di eccitazione motrice, del resto facilmente controllabile, insorge abitualmente l'indomani dell'assunzione del prodotto.

L'evoluzione di ogni singolo caso, dopo cinque mesi di osservazione, è valutata mediante la scala FPRS.

Le anamnesi dei malati sono riportate con qualche dettaglio.

I tests psicometrici hanno permesso di oggettivare, nella maggior parte dei casi, il miglioramento terapeutico in modo molto preciso.

I tracciati elettroencefalografici rimasero notevolmente stabili nell'arco totale dell'esperimento. Le ricerche tossicologiche non hanno evidenziato turbe metaboliche particolari.

Volendo trarre le conclusioni, l'R 16341 è un neurolettico « retard » dotato di potere incisivo molto efficace. E' di semplice utilizzazione, poco tossico e sprovvisto di effetti secondari di rilievo.

*Neurolépticos con acción de efecto retardado (R 16341).*

El R 16341 Janssen, es un nuevo neuroleptico « retardado ». Su actividad antipsicótica (antidelirante y anti-alucinatoria) experimentada en 20 pacientes psicóticos, en fase aguda, se ha revelado de una eficacia notable. Por otra parte el fármaco parece ser libre de efectos sedativos y de efectos tímicos particulares. El R 16341 debe considerarse como un nuevo neuroleptico antipsicótico puro.

Su acción puede manifestarse solícitamente después de la primera administración, a veces luego de sólo algunas horas.

Su actividad terapéutica cubre en media un período de cinco días. La dosis periódica útil es variable y se sitúa alrededor de 40 mg *per os*.

Los efectos secundarios, tanto parkinsonianos como adrenolíticos, son muy escasos. Un síndrome de hiperexcitación motriz, del resto fácilmente controlable, surge habitualmente al día siguiente de la administración del producto.

La evolución de cada caso, después de cinco meses de observación, es evaluada mediante la escala FPRS.

La historia de los pacientes es reportada con algunos detalles.

Los tests psicométricos permitieron objetivar, en la mayor parte de los casos, el mejoramiento terapéutico de modo muy preciso.

Los trazados electroencefalográficos permanecieron notablemente estables en el arco total del experimento. Las investigaciones toxicológicas no han puesto en evidencia perturbaciones metabólicas particulares.

En síntesis, el R 16341 es un neuroleptico « retardado » dotado de una acción antipsicótica muy eficaz. Es de simple utilización, poco tóxico y desprovisto de efectos secundarios de relieve.

JANSSEN P.A.J., NIEMEGERE J., VERBRUGGEN Fr., VAN NUNNEN R. 16341, a new potent and oral neuroleptic (in press).

BARO Fr., BRUGMANS J., DE VRIES G. 16341 in chronic psychotic patients with a double-blind study. *J. clin. Psychol.*

## RESUMEN

*Neurolépticos con acción de efecto prolongado. III. Estudio piloto del penfluridol (R 16341).*

El R 16341 Janssen, es un nuevo neuroléptico de acción prolongada (retard). Su actividad antipsicótica (antidelirante y antialucinatoria) experimentada en 20 pacientes psicóticos, en fase productiva, se ha revelado notoriamente eficaz. La droga parece, por otra parte, estar desprovista de acción sedativa y de efectos tímicos particulares. El R 16341 debe entonces ser considerado como un nuevo neuroléptico antipsicótico puro.

Su acción puede manifestarse muy rápidamente después de la primera toma, a veces luego de sólo algunas horas.

Su actividad terapéutica cubre, término medio, un periodo de 5 días. La dosis semanal útil es variable y se sitúa alrededor de 40 mg, vía oral.

Los efectos secundarios, tanto parkinsonianos como adrenolíticos, son mínimos. Un síndrome de impaciencia psicomotriz, fácilmente controlable, sobreviene habitualmente al día siguiente de la primera toma del medicamento.

La evolución de cada caso, después de 5 meses de observación, es evaluada por medio de la escala FCRS.

La historia de los pacientes es relatada con algunos detalles.

Los tests psicométricos permiten objetivar la mejoría terapéutica de una manera muy neta en la mayoría de los casos.

Los trazados electroencefalográficos han permanecido remarcablemente estables durante todo el tiempo que duró la experimentación. Los estudios toxicológicos no han puesto en evidencia perturbaciones metabólicas notables.

En síntesis, el R 16341 es un neuroléptico de efecto prolongado dotado de un acción antipsicótica muy eficaz. Es fácilmente manejable, poco tóxico y desprovisto de efectos secundarios importantes.

## BIBLIOGRAPHIE

- JANSSEN P.A.J., NIEMEGEERS C., SCHELLEKENS K., LENAERTS F., VERBRUGGEN Fr., VAN NUETEN J., SCHAPER W. The pharmacology of R 16341, a new potent and orally long-acting neuroleptic drug. *Europ. J. Pharmacol.* (in press).
- BARO Fr., BRUGMANS J., DOM R., VAN LOMMEL R. Maintenance therapy of chronic psychotic patients with a weekly oral dose of R 16341. A controlled and double-blind study. *J. clin. Pharmacol.* (in press).

Clinique Psychiatrique Universitaire  
Rue Saint-Laurent 58  
B-4000 Liège (Belgique)