



Université Abou Bakr Belkaid  
Faculté de Médecine B . BENZERDJEB  
Département de Pharmacie



Cours de 5<sup>ème</sup> année pharmacie

Pharmacie clinique

# TRAITEMENT DES PSYCHOSES

Présenté par : Dr GUENDOUZ Souaad

Année universitaire:

**2024 - 2025**

# Les psychoses : Définition / Classification

**Psychose: maladie mentale généralement grave, comportant une atteinte globale de la vie psychique .**

<b>Psychoses aiguës</b>	<p>Perturbation + ou – soudaine de l’activité mentale qui porte de façon prévalente sur:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•L’exaltation de l’humeur pour les <b><u>accès maniaques</u></b> avec surexcitation</li><li>•L’éclosion d’un <b><u>délire</u></b> pour les bouffées délirantes</li></ul>
<b>Psychoses chroniques</b>	<p><b>Schizophrénie</b> pathologie mentale survenant à l’adolescence, évoluant de manière chronique (autisme, dissociation, délire paranoïde)</p> <p><b>Psychose hallucinatoire chronique</b> syndrome hallucinatoire à type d’automatisme mental.</p> <p><b>Paranoïa</b> caractérisée par des troubles caractériels comportant orgueil, rigidité, méfiance et une agressivité importante liée à des idées de persécution, tromperie, dépossession</p> <p><b>Psychose maniacodépressive</b></p>

# Définition d'une psychose

- Altération du test de la réalité au niveau des:
  - Croyances: Délire
  - Perceptions: Hallucination
  - Pensée: Confusion
  - Comportement: Désorganisation
- *Le prodrome psychotique:*
  - Phase qui précède le 1er épisode psychotique

# Définition d'une psychose

– Caractéristiques du prodrome:

- Symptômes non spécifiques :
  - Anxiété, symptômes dépressifs, irritabilité, toxicomanie, problèmes d'attention/concentration
  - Symptômes négatifs :
  - Baisse de motivation, isolement
- ↑ graduelle des symptômes typiques de psychose:
- Éléments brefs/atténués de délire ou hallucinations

# Psychose: Diagnostics à envisager

- **Psychose non-affective:**
  - Trouble psychotique bref
  - Trouble schizophréniforme
  - Schizophrénie
  - Trouble schizoaffectif
  - Trouble délirant
- **Psychose affective:**
  - Dépression
  - Manie (maladie bipolaire)
- **Trouble psychotique induit :**
  - Drogue
  - Médicaments
  - Maladie physique

## **2. Trouble Bipolaire**

# 1. Trouble bipolaire

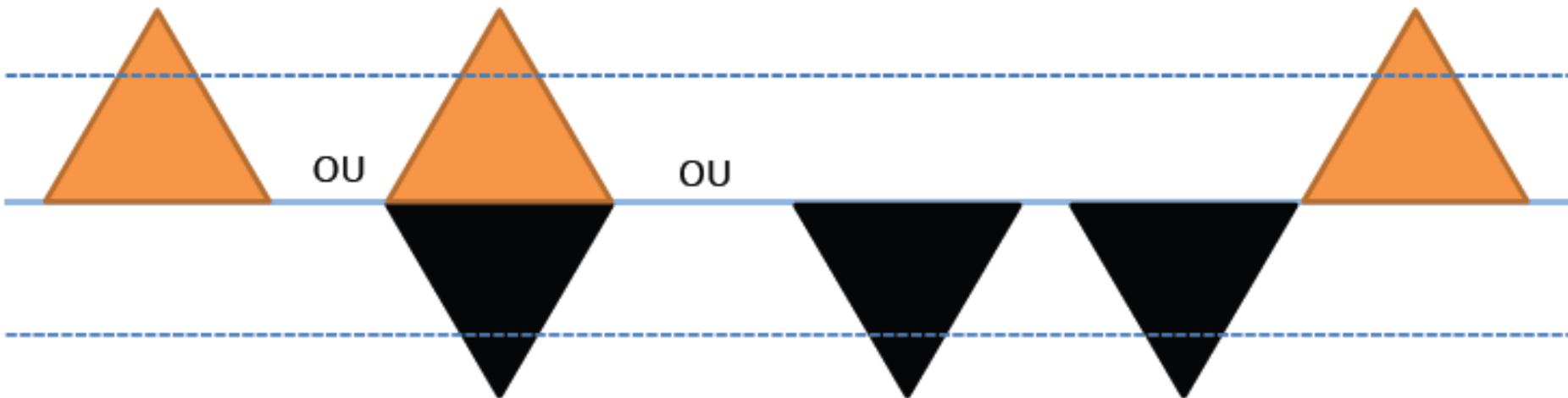
- Maladie chronique, récidivante
- Un trouble fréquent mais sous identifié
- Dysrégulation de l'humeur + comorbidités + Σpts résiduels
  - avec :
    - . Impulsivité
    - . Déviation sens moral et éthique
    - . Comportements à risque
    - . Problèmes interpersonnels
- ↗ mortalité (morbidité + comorbidités + suicide)

# Les types de trouble bipolaire

- **Trouble bipolaire de type 1**

BP I: au minimum 1 accès maniaque ou mixte

MANIE



DEPRESSION

# Les types de trouble bipolaire

- **Trouble bipolaire de type 2**

TB II: au minimum 1 EDM et un épisode hypomaniaque

MANIE

OU

DEPRESSION

# Spécificités de la dépression bipolaire ?

**Davantage de sentiment de culpabilité**

**Davantage d'idées de mort et de suicide**

**Nombreuses plaintes (somatiques, ...)**

**Agitation / excitation psychique**

**Attitude pseudo-hystérique**

**Hypersomnie**

**Hyperphagie**

**Survenue en période du post-partum**

**Saisonnalité : “Ils vont moins bien en automne et mieux au printemps”**

Akiskal et al. Arch Gen Psychiatry 1995.

Akiskal. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995. Akiskal et al. J Affect Disord 2000.

Akiskal 2002 / Koukopoulos et al. Encéphale 1992

# Réactivité aux Antidépresseurs

Rémission ultra-rapide  
de l'épisode dépressif

Virage thymique (ou inversion)

Insomnie rebelle aux hypnotiques

Agitation / irritabilité / hostilité

Conduites violentes ou bizarres

*Ou*

Résistance à plusieurs  
traitements AD

“Quand un traitement  
marche anormalement  
bien !”

“Quand un traitement  
ne marche pas !”

# Trouble bipolaire : Prise en charge

- Traitement des épisodes thymiques aigus
- Traitement prophylactique
- Traitement adjuvants
- Surveillance efficacité, tolérance et complications des traitements
  
- Thymorégulateurs:
  - Lithium
  - Anti-convulsivants
  - Antipsychotiques

# Accès maniaque / mixte : prise en charge

## • Première intention

- Thymorégulateur: lithium (gold standart)
- Anticonvulsivant: divalproate de sodium
  
- Antipsychotiques atypique : olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine
- Association ou non avec thymorégulateur et anticonvulsivant

## • Autres alternative (Hors AMM)

- Autres anticonvulsivant: carbamazépine, valpromide, oxcarbazépine
- NLP conventionnels
- Autres : Amisulpride, clozapine

## **2. Schizophrenie**

# Physiopathologie de la Schizophrénie

## Symptômes positifs « productif »

délire

hallucinations

## Symptômes négatifs « déficitaires »

perte de l'initiative  
et du contact

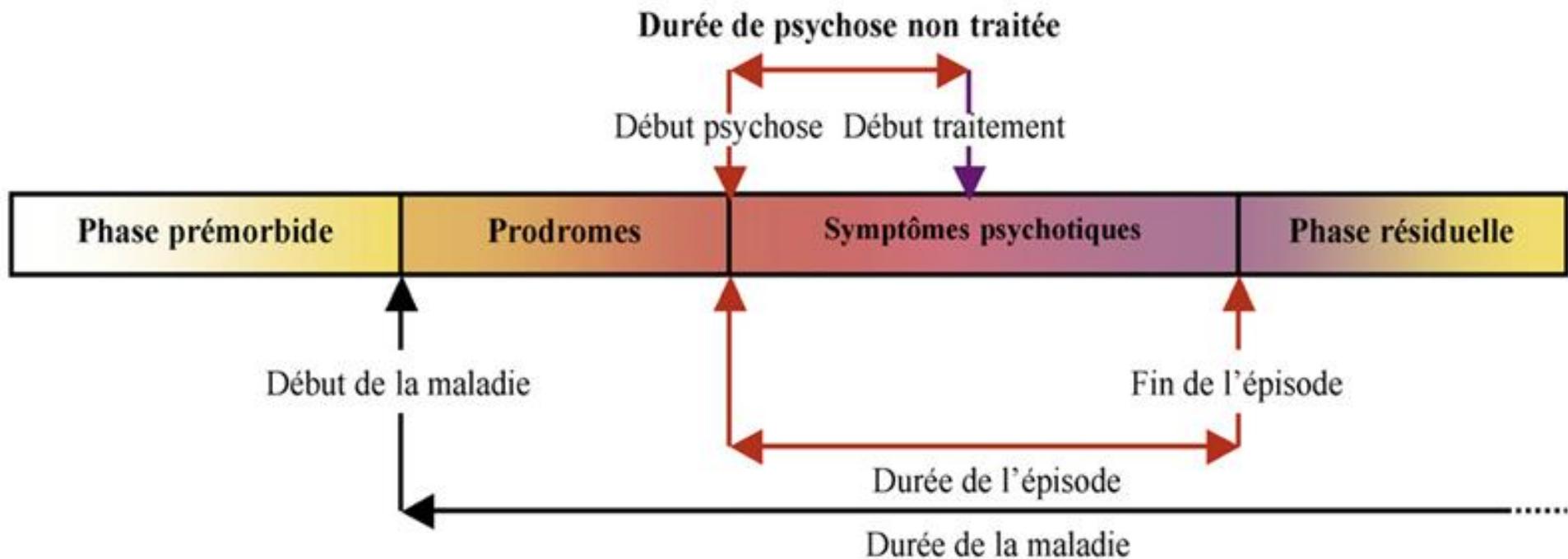
retrait émotionnel

↑ Hyperactivité Dopaminergique  
/mésolimbique

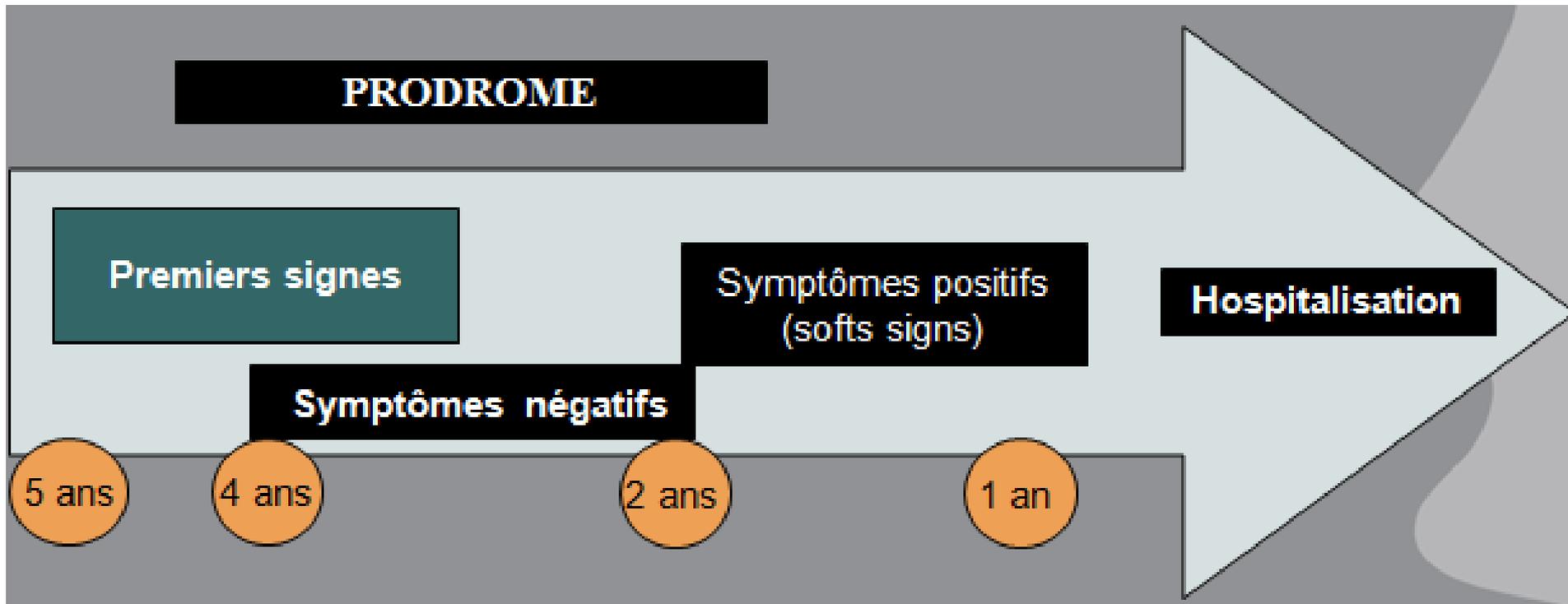
↓ Hypoactivité Dopaminergique  
/mésocortical



# Phases évolutives de la schizophrénie



# Émergence de groupe de symptômes 5 ans avant la première hospitalisation



# Définition critérielle (DSM IV)

- Critère A. Symptômes caractéristiques : présence de 2 ou plus des manifestations suivantes pendant au moins 1 mois (ou moins en cas de traitement) :
  - idées délirantes,
  - hallucinations,
  - discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquents ou incohérence),
  - comportement grossièrement désorganisé ou catatonique,
  - symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, aboulie).
- Critère B. Dysfonctionnement social.
- Critère C. Durée  $B > 6$  mois
- Critère D. Pas de trouble de l'humeur, ni trouble schizo-affectif.
- Critère E. Pas d'affection médicale générale ni effet iatrogène
- Critère F. Pas de tr. envahissant du développement.

# Principes du traitement

## *Approche bio-psycho-sociale*

- Chimiothérapie : neuroleptiques (NL), antipsychotiques atypiques.
- Psychothérapie : individuelle (de soutien, comportementale, etc.), institutionnelle, familiale, groupale (entraînement aux habiletés sociales, gestion des émotions, gestion du traitement).
- Sociothérapie et mesures sociales : ergothérapie, loisirs accompagnés, centres d'aide par le travail, ateliers protégés, emplois protégés (reclassement professionnel/COTOREP), mesure financière (allocation d'adulte handicapé), mesure de protection des biens.

# Traitement pharmacologique

- Intérêt : le taux de rechute à un an est estimé à
  - 70% sous placebo
  - 25% sous neuroleptique (Ayuso-Gutierrez and del Rio Vega, Schiz Res, 1997)
- Objectifs : diminution de l'intensité des symptômes, prévention des rechutes et de la résistance au traitement, prévention de la violence, amélioration des performances cognitives, sociales et professionnelles, réduction des durées d'hospitalisation
- Instauration la plus précoce possible (ne pas laisser les troubles s'installer). Mais le délai entre les 1<sup>ers</sup> symptômes et l'instauration du traitement est encore de 6 à 24 mois

# Médicaments: Antipsychotiques

## Prodrome

Aucun

Recherche: faible dose  
antipsychotique

Traiter les autres  
pathologies associées:  
anxiété, dépression, etc.

## Psychose débutante

Dosage minimale

Famille des atypiques

Évite la multi-thérapie

# Définition

Antipsychotiques

Neuroleptiques

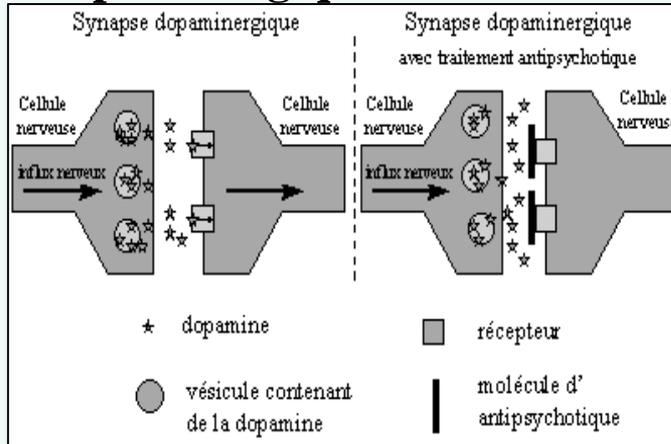
Antagonistes des récepteurs D2



# MECANISME D'ACTION

## Action sur la neurotransmission comme antagonistes des récepteurs des neuromédiateurs

### Système dopaminergique

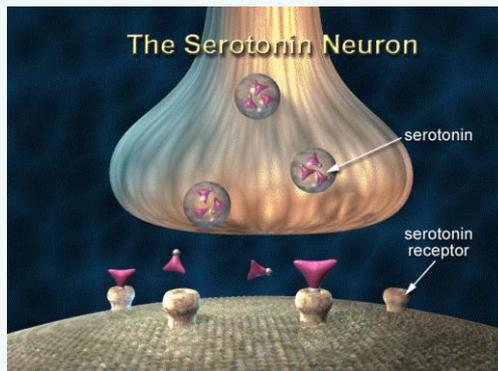


Blocage des **R dopaminergiques** centraux (D1,D2,D3,D4) pré et postsynaptiques

- effets **antipsychotiques**,
- extrapyramidaux
- neuroendocriniens.

Le blocage des R périphériques induit les **effets antiémétiques**

### Système sérotoninergique



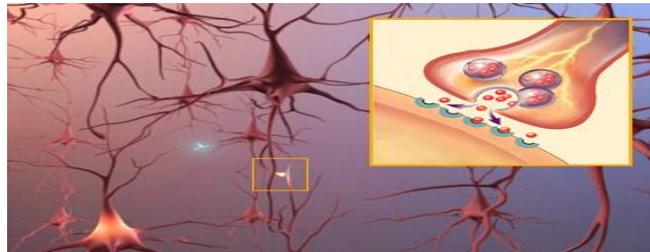
Blocage des **R sérotoninergique** +++5-HT2

- effets **antidéficitaires**
- **régulation des troubles de l'humeur**
- **effets anxiolytiques**

# MECANISME D'ACTION

## Action sur la neurotransmission comme antagonistes des récepteurs des neuromédiateurs

<b>Système noradrénergique</b>	Blocage des <b>voies cholinergiques</b> → propriétés <b>atropiniques</b> (parasympatholytiques)...effets indésirables: périphériques ( rétention urinaire ou sécheresse) et centraux (troubles de la mémoire)
<b>Système histaminique</b>	Blocage des <b>R H1</b> → <b>effets sédatifs</b>
<b>Système gabaergique</b>	→ <b>Effet extrapyramidaux</b>
<b>NRL « atypiques »</b>	Particularité: très forte affinité pour <b>R 5-HT2</b> → <b>efficacité +++ sur les symptômes négatifs et pas d'effets parkinsoniens</b>



# REPRESENTANTS

## Classification thérapeutique

<p><b>Antipsychotiques atypiques (NRL 2ème génération)</b></p> 	<p><b>Abilify®</b> <b>Leponex®</b> <b>Risperdal®</b> <b>Solian®</b> <b>Zyprexa®</b> <b>Xeroquel®</b></p>	<p><b>Action sur les symptômes positifs et négatifs</b></p>
<p><b>NRL classiques antidéficitaires ou désinhibiteurs</b></p> 	<p><b>Prazinil®</b> <b>Dogmatil®</b></p>	<p><b>Apathie – Repli autistique</b></p>
<p><b>NRL classiques incisifs ou antiproductifs</b></p> 	<p><b>Haldol®</b> <b>Largactil®</b> <b>Moditen®</b> <b>Fluanxol®</b></p>	<p><b>Délires - Hallucinations</b></p>
<p><b>NRL classiques sédatifs</b></p> 	<p><b>Tercian®</b> <b>Nozinan®</b> <b>Neuleptil®</b></p>	<p><b>Sédation</b></p> 

# Type d'antipsychotiques

- Les **antipsychotiques** ou **neuroleptiques atypiques** : olanzapine (5-20mg/j), risperidone (2-6mg/j), clozapine (150-600mg/j - contrôle de la NFS)
- Les **neuroleptiques sédatifs** : lévomépromazine (100-300mg/j), loxapine (100-300mg/j).
- Les **neuroleptiques incisifs** : halopéridol (10-20mg/j), pipothiazine (10mg/j).
- Les **antidéficitaires** : amisulpride (50-200mg/j).
- Les **neuroleptiques d'action prolongée (NAP)** : décanoate d'halopéridol (100-300mg/mois), palmitate de pipothiazine (75-150mg/mois).

# Type d'antipsychotiques

La posologie permet de rendre compte de l'effet thérapeutique:

➔ Les neuroleptiques monopolaires toujours sédatifs, la sédation est proportionnelle à la posologie (neurovégétatifs)

ex: Lévomépromazine.

➔ Les neuroleptiques bipolaires:

✓ à faibles doses : stimulant, désinhibiteur

✓ À fortes doses: antiproductif et sédatif

Ex: Halopéridol

# Une nouvelle famille d'antipsychotique : ARIPIPRAZOLE, agoniste partiel dopaminergique

*En théorie*

## *Intérêt des agonistes partiels en pharmacothérapie*



### **Leur visage d'antagoniste**

- permet de freiner la transmission DA excessive, responsable des symptômes positifs

### **Leur visage d'agoniste**

- maintient une activité de base, respectant une certaine physiologie comportementale/émotionnelle
- assure un soutien DA dans les régions hypoactives (voie mésocorticale)
- Évite le blocage (responsable d'effets secondaires et de phénomène d'adaptation)

# REPRESENTANTS

## Différentes voies d'administration

### a- Per os

Différentes formes : cp, cp orodispersibles, gouttes buvables, solution buvables.

### b- Injectable

Représentants		Utilisations
<b>NRL inj. à <b>action immédiate</b></b>		<b>Action rapide et brève utile dans l'urgence de l'agitation</b>
<b>NRL sédatifs</b> <b>Largactil® 25mg IM</b> <b>Tercian® 50mg IM</b> <b>Tiapridal® 100mg IM-IV</b> <b>Droleptan® 5mg IM</b> <b>Nozinan® 25mg IM</b>	<b>NRL polyvalents</b> <b>Haldol® 5mg IM-IV-SC</b> <b>Loxapac® 50mg IM</b> <b>Zyprexa® 10mg IM</b> <b>Abilify® 7.5mg IM</b>	
	<b>NRL desinhibiteurs</b> <b>Dogmatil® 100mg IM</b> <b>Solian® 200mg IM</b>	

# REPRESENTANTS

## Différentes voies d'administration

2-3 semaines  
ou +

### b- Injectable

Représentants	Utilisations
<b>NRL inj. à <b>action prolongée</b> (NAP)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trt au <b>long cours</b> des syndromes psychotiques et de leurs poussées aiguës.</li></ul>
<b>Haldol decanoas® 50mg IM profonde</b> <b>Fluanxol LP® IM IM profonde</b> <b>Risperdalconsta LP® 25mg, 37.5mg, 50mg IM profonde</b> <b>Zypadhera® IM</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Utiles en cas de <b>non observance</b> du traitement par voie orale.</li><li>• <b>Indications:</b> patients réfractaires aux NRL oraux ou ayant fait de nombreuses rechutes sous thérapeutique alors que la pathologie était stabilisée en milieu hospitalier</li></ul>

# REPRESENTANTS

## Différentes voies d'administration

### b- Injectable Focus sur les NAP

- **TOUS: Administration par voie IM, à raison d'une injection toutes les 2 à 3 semaines ou plus, selon la spécialité**
- **Utilisables chez les malades STABILISES**
- **Relais!!!:**
  - **lors de la première injection (technique générale des « relais ») , on procède à une administration simultanée d'1 NRL « classique » à demi-vie courte et du NAP.**
  - **Le NRL à demi-vie courte doit être poursuivi jusqu'à ce que le NAP commence à agir**

# REPRESENTANTS

## Focus sur les NAP

### b- Injectable

DCI	Nom de spécialité	Délai d'obtention du taux sérique maximum	Demi-vie	Délai séparant deux prises
Fluphénazine	<b>Modecate®</b>	48h	7-10j	3-4sem
Perphénazine	<b>Trilifan retard®</b>	12h-5j		2-4sem
Flupenxitol	<b>Fluanxol®</b>	11-17j		2-3sem
Zuclopenthixol	<b>Clopixol® ASP</b>	36h		<b>2-3j</b>
Zuclopenthixol	<b>Clopixol® AP</b>	1sem	19j	2-4sem
Pipotiazine	<b>Piportil L4®</b>	5-11j		4sem
Halopéridol	<b>Haldol decanoas®</b>	1-2j	3sem	3-4sem
Rispéridone	<b>Risperdalconsta®</b>	4-6sem		2sem

# Choix de l'antipsychotique

- Définir les symptômes cibles à traiter
- Choisir de préférence 1 atypique ou un neuroleptique déjà efficace chez le patient dans le passé
- Attendre 4 à 6 semaines à posologie efficace avant de juger de l'effet
- Les associations de neuroleptiques doivent être évitées (cas particulier)
- La posologie doit être la dose minimale efficace; les doses d'entretien sont souvent inférieures aux doses antipsychotiques

# Choix de l'antipsychotique

- Tolérance
- Réponse ou échec antérieur
- Forme galénique
- Patient
- Action

# Le traitement pharmacologique des phases aiguës (productives)

- doit avoir lieu à l'hôpital, ce qui permet d'instaurer une **surveillance** de l'état psychique et physique du patient (**adaptation** de la posologie en fonction des effets thérapeutiques ou iatrogéniques).
- repose sur un antipsychotique atypique ou un neuroleptique incisif (qui constituera par la suite le traitement de fond); ce médicament pourra être associé dans un premier temps à un neuroleptique sédatif (qui sera progressivement interrompu lorsque l'agitation aura cédé)

# Le traitement pharmacologique des phases aiguës (productives)

- **Traitement d'attaque hospitalier:**
- Dose: augmenter par pallier → effet recherché  
maintien  
diminuer → DME
- Voie parentérale → 3 à 4 j  
Voie orale

# Le traitement pharmacologique des phases aiguës (productives)

- La majorité des patients schizophrènes répondent au traitement en phase aiguë
- En cas d'échec :
  - - vérifier la posologie et ne pas s'impatienter (il est généralement inutile d'augmenter la posologie ou de changer de molécule les 2 premières semaines)
  - - s'assurer de l'observance ; envisager une forme buvable ou injectable
  - - si échec confirmé, choisir une autre molécule appartenant à une famille différente de la première

# Le traitement pharmacologique des phases aiguës (productives)

- En cas de non réponse à 2 neuroleptiques :
  - associer un **thymorégulateur** (valproate, lithium, carbamazépine)
  - substituer la **clozapine**
  - envisager une **sismothérapie**

# Le traitement pharmacologique au long cours

- doit être **bien toléré** par le patient (peu ou pas d'effets indésirables, ce qui augmente l'observance thérapeutique)
- utilise une **monothérapie** tant que cela est possible (évite le cumul des EI, favorise l'observance)
- peut être poursuivi indéfiniment en cas de nécessité
- doit être **adapté au cours évolutif** de la maladie et non renouvelé tel quel de manière systématique
- peut être suspendu après une longue période asymptomatique

# Le traitement pharmacologique au long cours

- **Traitement ambulatoire:** Uniquement par orale
- **Traitement consolidation:** prévenir les rechutes
- **Conduite à tenir en cas d'échec du traitement (observance)** Absence de rémission clinique malgré la prescription **d'au moins 2 NL à posologie élevée pendant 6 semaines**

# EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Corrections
<b>EI NEUROLOGIQUES (selon chronologie d'apparition)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signes extrapyramidaux précoces</b>: dystonies (36 premières heures): protrusion de la langue, trismus, crise oculogyre, hypersalivation, contorsions diverses (+++ avec phénothiaziniques – butyrophénones)</li> </ul>	<p>Administration <b>d'antiparkinsoniens anticholinergiques: Lepticur®, Artane®, Parkinane®, Akineton retard®</b></p> <p><b>BZP ou NRL sédatifs</b></p> <p><b>Diminution des posologies de NRL</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Syndrome extrapyramidal</b> (au cours des 1ères semaines de traitement): akinésie (rareté du mouvement et de la mimique), hypertonie plastique, <b>tremblement de repos</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Akathisie</b> (le plus fréquent des effets extrapyramidaux): difficulté à rester assis – <b>tasikinésie</b> besoin de mouvement parfois irrépressible</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signes extrapyramidaux tardifs</b> (au-delà des 3 mois): dyskinésies tardives</li> </ul>	

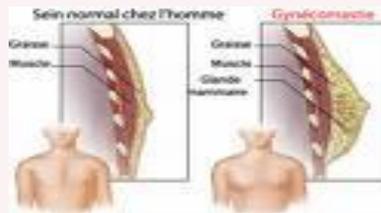
# EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Corrections
<b>EI NEUROVEGETATIFS</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b><u>Hypotension artérielle</u> orthostatique avec tachycardie réactionnelle</b></li></ul>	Alitement strict, éviter de se lever trop rapidement
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b><u>EI anticholinergiques</u></b></li><li>-<b>Sécheresse buccale</b> (avec risque de caries dentaires)</li><li>- <b>Constipation chronique</b> à surveiller pour éviter de sérieuses complications (occlusion intestinale)</li></ul>	Gomme à mâcher, lavage de bouche à l'eau citronnée ou bicarbonatée, Régime riche en fruits et en légumes <b>Laxatifs Forlax®</b> ...
<ul style="list-style-type: none"><li>-<b>Tachycardie, rétention urinaire</b></li><li>- <b>Elévation Pression intraoculaire, troubles de l'accommodation...</b></li></ul>	

# EFFETS INDESIRABLES

## EI ENDOCRINIENS ET METABOLIQUES

- **Troubles du cycle menstruel** (secondaires à une hyperprolactinémie induite par l'action antidopaminergique)
- **Syndrome d'aménorrhée-galactorrhée**
- **Gynécomastie**
- **Troubles sexuels**
- **Prise de poids**



Oestroprogestatifs

Diminution posologies NRL ou +  
**Parlodel®(bromocriptine)**

Diminution des posologies des NRL  
Régime, activité physique

## EI PSYCHIQUES

**Sédation, indifférence affective, états dépressifs, plus rarement syndrome confusionnel** (favorisé par les anticholinergiques)

Diminution posologies NRL

# EFFETS INDESIRABLES

## SYNDROME MALIN HYPERTHERMIQUE NEUROLEPTIQUE

**Hyperthermie majeure, déshydratation, tachycardie, convulsions, troubles de la conscience, troubles hydroélectrolytiques**  
Rare mais gravissime (risque de décès)

Réanimation et **Dantrium®**



## EI HEMATOLOGIQUES

**Clozapine LEPONEX®**  
risque d'agranulocytose



Surveillance stricte de la **NFS** avec **carnet de surveillance obligatoire pour chaque patient**

(NFS préalable puis hebdomadaire pdt 18 semaines, puis au minimum mensuelle)

# EFFETS INDESIRABLES

## Focus sur le syndrome malin des neuroleptiques

Syndrome assez rare

**Urgence thérapeutique!!!**, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (mortalité autour de 10-15%)

Neuroleptiques concernés: **TOUS !!!**

(butyrophénone et NRL retard+++),

Attention également aux NRL utilisés comme antiémétiques (Primpéran ®)

**La dose de NRL n'est pas en cause.**

**Le traitement doit être le plus précoce possible...** (or c'est un syndrome que l'on tarde souvent à évoquer)



# EFFETS INDESIRABLES

## Focus sur le syndrome malin des neuroleptiques

### Circonstances de diagnostic:

- **Fièvre** (>38°5) associée à une **rigidité musculaire** et une **rhabdomyolyse** (traduite par l'élévation des CPK)
- **Survenant chez un sujet traité par NRL.**
- **Il s'y associe:**
  - des **troubles de la conscience** (confusion, coma, agitation)
  - des **troubles neurovégétatifs**: troubles du rythme cardiaque, variations de la PA (HTA)

**Attention, les caractères cliniques peuvent ne pas être tous présents simultanément**

# EFFETS INDESIRABLES

## Focus sur le syndrome malin des neuroleptiques

### Traitement:

- Arrêt du médicament incriminé.
- **Refroidissement** et remplissage
- **DANTRIUM®** dantrolène inj.
- **Oxygénothérapie**
- ...



# ROLE DES PROFESSIONNELS DE SANTE

## Conseils au patient

**Règles  
respecter**

- à
- **Prendre régulièrement le médicament et ne pas arrêter le traitement sans avis médical**
  - **Ne pas consommer de boissons alcoolisées**
  - **Éviter les changements brutaux de position: en particulier, le matin au réveil (rester assis quelques instants sur le bord du lit)**
  - **Somnolence +++ en début de traitement: attention à la conduite de véhicule**

# Conseils au patient

## Informations concernant le traitement

### NRL et prise de poids:

- Informer le patient dès l'augmentation du traitement d'une augmentation possible de son appétit
- Conseiller au patient de se peser régulièrement
- Encourager une bonne hygiène alimentaire avec des conseils diététiques simples
- Activité physique régulière
- Adresser le patient à un nutritionniste qui lui proposera un régime adapté

**MERCI**