



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mostefa BENBOULAIID Batna 2
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



COURS DE PHARMACIE CLINIQUE

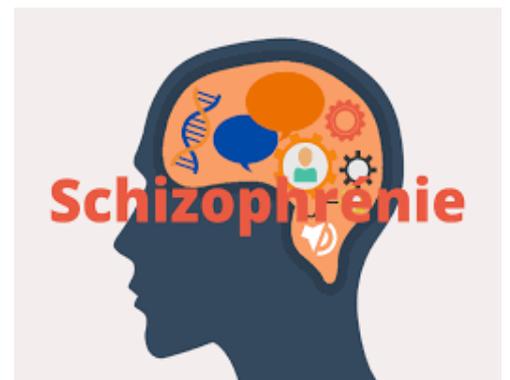
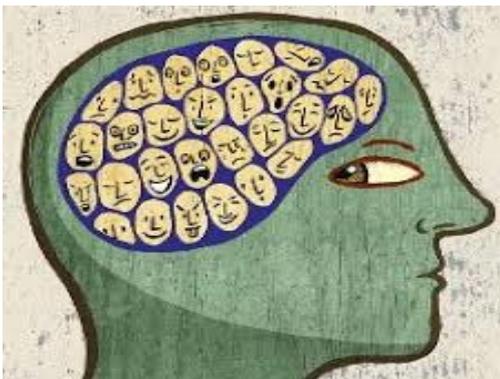
5^{ème} année

A/U : 2023/2024

Chapitre I : Pharmacie clinique en neuropsychiatrie

TRAITEMENT DES PSYCHOSES

Dr. A. AHMANE



Objectifs :

1. Comprendre la physiopathologie de la schizophrénie
2. Connaître les médicaments antipsychotiques
3. Comprendre les principes de l'optimisation des stratégies thérapeutiques de la schizophrénie

Sommaire :

I. Généralités sur les psychoses

I. 1. Définition

I.2. Principales formes cliniques

II. La schizophrénie

II.1. Définition

II.2. Sémiologie

II.3. Facteurs de risques/ diagnostique et évolution

II.4. Physiopathologie

III. Les traitements antipsychotiques

III.1. Définition

III.2. Classification

III.3. Mécanismes d'action

III.4. Effets indésirables

III.5. Interactions médicamenteuses/Contre-indications

IV. Critères de choix de traitement et optimisation thérapeutique

IV. 1. Indications thérapeutiques

IV.2. Voies d'administration

IV.3. Modalités de traitement et stratégie thérapeutique

IV.4. Conduite à tenir devant l'apparition des effets indésirables

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

I. Généralités sur les psychoses

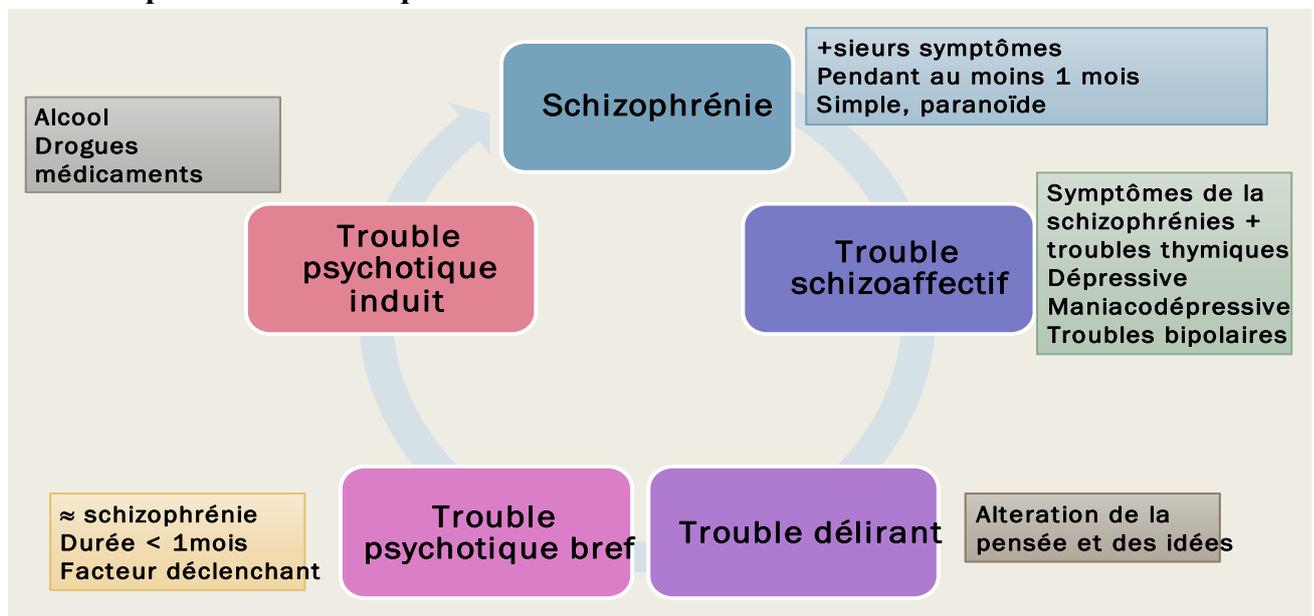
I. 1. Définition

Psychose : terme générique pour désigner un ensemble de pathologies mentales caractérisées par la perte de contact avec la réalité et l'apparition d'un délire. On distingue :

- Les psychoses aiguës : accès de délire et confusion ayant une origine toxique ou organique
- Les psychoses chroniques : plus répandues parmi lesquelles on retrouve principalement la schizophrénie

Il s'agit d'un dysfonctionnement du cerveau altérant la pensée, les croyances, la perception, les émotions, les sentiments et le comportement.

I.2. Principales formes cliniques



II. La schizophrénie

II.1. Définition

Schizophrénie : terme, utilisé la première fois par Eugène Bleuler en 1911 (skhizein : séparer ; phren : esprit), pour décrire une pathologie mentale survenant à un âge plutôt jeune (adolescence/ <30ans), impliquant une dissociation sur tous les plans (intellectuel, émotif et moteur) et entraînant un handicap important (difficultés de fonctionnement au quotidien).

La schizophrénie touche 1% de la population et représente 23% des maladies du secteur psychiatrique ; elle touche les deux sexes de façon équivalente avec une apparition plutôt précoce chez les hommes par rapport aux femmes.

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

La maladie se caractérise par une symptomatologie riche et des formes cliniques variées, un important risque suicidaire et une diminution de l'espérance de vie.

II.2. Sémiologie

La sémiologie de la schizophrénie est très complexe ; elle associe principalement trois entités : un syndrome de désorganisation, un syndrome déficitaire et un syndrome délirant.

Syndrome de désorganisation	Syndrome déficitaires (négatifs)	Syndrome délirant (positifs)
<ul style="list-style-type: none">• Suspension, incohérence des idées et du discours• Ralentissement de la parole• Troubles du langage• Distorsion du jugement• Indifférence psychoaffective• Vide affectif• Manifestations émotionnelles paradoxales• Discordance psychomotrices• Troubles catatoniques	<ul style="list-style-type: none">• Repli sur soi• Retrait social• Perte de contact vital avec la réalité• Perte d'intérêt• Apragmatisme• Pauvreté du discours• Altérations cognitives (mémoire, attention)• Incapacité d'agir	<ul style="list-style-type: none">• Idées délirantes• Hallucinations psychosensorielle ou intrapsychiques• Angoisse• Actes inappropriés• Agitation

II.3. Facteurs de risques/ diagnostique et évolution

Les facteurs de risque incluent la prédisposition génétique, les comportements addictifs (consommation d'alcool et de drogues), les problèmes de périnatalité, les traumatismes crâniens, le stress important et durable, les infections, les problèmes de développement et d'apprentissage de l'enfance ainsi que l'environnement familial défavorable.

Le diagnostic de la schizophrénie est posé si :

- Au moins un à deux symptômes de type productifs, négatifs ou de désorganisation sont présents pendant au moins un mois ;
- La durée globale des troubles est supérieure à 6mois ;
- Il existe une répercussion sociale et/ou fonctionnelle.

L'évolution de la maladie peut être graduelle ou soudaine, continue ou épisodique. Elle peut être épisodique avec déficits stables ou progressifs, épisodiques rémittente, épisodiques avec rémission partielle ou complète.

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

II.4. Physiopathologie

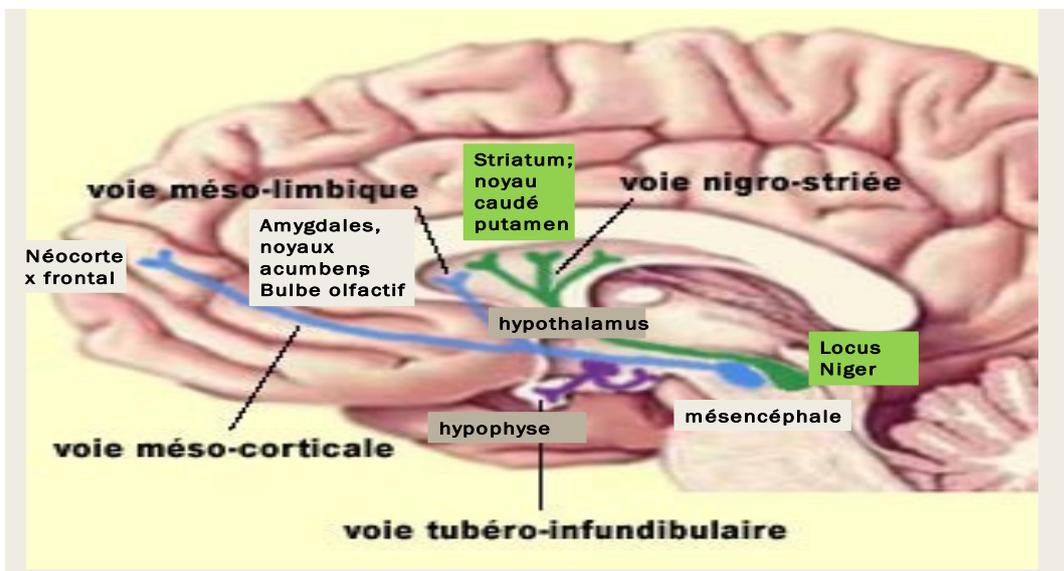
Implication du système dopaminergique ; hypothèse fondée sur :

- Les effets cliniques favorables des médicaments anti dopaminergiques ;
- Les effets aggravants des agonistes dopaminergiques ;
- Les effets des drogues et des substances toxicomanogènes ;
- Les données de l'imagerie cérébrale.

Le domaine dopaminergique est reparti en 4 voies (voir cours de pharmacologie):

- La voie méso corticale (comportement) ;
- La voie mésolimbique (émotion et système de récompense) ;
- La voie nigro-striée (mouvements extrapyramidaux) ;
- La voie tubéro-infundibulaire (régulation de la sécrétion de la prolactine).

Au quelles s'ajoute la CTZ (zone chémoréceptrice : nausées et vomissements).



Les symptômes positifs sont liés à un hyperfonctionnement de la dopamine au niveau de la voie mésolimbique ;

Les symptômes négatifs sont liés à un déficit dopaminergique de la voie mésocorticale.

D'autres neuromédiateurs sont également impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie : la sérotonine, le glutamate, la noradrénaline, le système cholinergique et histaminergique.

III. Les traitements antipsychotiques

III.1. Définition

Les médicaments antipsychotiques ou neuroleptiques sont des psychotropes, psycholeptiques, tranquillisants majeurs. Sont distingués :

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

- Les antipsychotiques classiques = neuroleptiques
- Les antipsychotiques atypiques, de nouvelle génération (1985)

Un médicament neuroleptique répond à la définition en 5 critères de Delay et Deniker (1957):

- 1- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
- 2- Action inhibitrice sur les états d'agitation, d'excitation et d'agressivité ;
- 3- Réduction des troubles psychotiques aigus et chroniques ;
- 4- Production d'effets indésirables neurologiques extrapyramidaux et végétatifs ;
- 5- Action sous corticale prédominante

Les antipsychotiques atypiques répondent moins aux critères 1, 4 et 5

III.2. Classification

Classification chimique

Structure	Chef de file	Effet clinique
Phénothiazines: Aliphatiques Pipéridiniques Pipérazines	Chlorpromazine (Largactil®) Pipothiazine (Pipotril®) Fluphenazine (Moditen®)	Anti productif polyvalent Sédatif Incisif (désinhibiteur)
Thioxanthènes	Flupentixol (Fuanxol®)	Anti productif, sédatif
Butyrophénones	Halopéridol (Haldol®)	Anti productif, sédatif
Benzamides	Sulpiride (Dogmatil®)	Sédatif, sauf amisulpiride (bipolaire)
Dibenzo-oxazépines	Loxapine (Loxapac®) (atypique)	Polyvalent
Dibenzodiazépine	Clozapine (Leponex®) (atypique) (clozapine®)	Anti productif et anti déficitaire
Benzioxazoles	Risperidone (Risperdal®) (atypique)	Anti productif et anti déficitaire
Diphenylpiperidines	Pimozide (Orap®)	Désinhibiteur
Dérivés de la quinolinone	Aripiprazole (Abilify®)	Anti productif et anti déficitaire

Classification pharmacologique

Première génération : anti D2++++, anti cholinergique, anti H1, anti adrénergique α ,
effets anti productif+++++

Deuxième génération ; anti D2, 5HT2+++++, effets anti productif et anti déficitaire,
moins d'effets I neurologiques

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

Classification thérapeutique :

Selon Deniker et Ginestet :

Molécules classiques : NL sédatif ; agitation, angoisse / EI végétatifs

NL anti productifs

NL désinhibiteurs ; anti déficitaires, incisifs /EI neurologiques

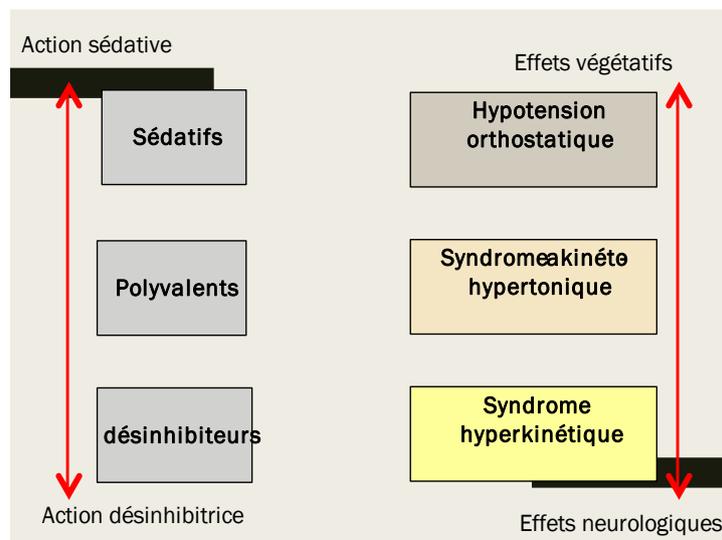
NL polyvalents ; selon la dose ; anti déficitaires, anti productifs, sédatifs

Molécules atypiques : efficacité marquée sur les symptômes déficitaires ou au moins égale sur les deux composantes avec moins d'EI

Selon Colonna et petit :

Monopolaires : toujours sédatifs, dose- dépendants, EI neuro-végétatifs

Bipolaires : désinhibiteurs à doses faibles, anti productifs et sédatifs à doses fortes



III.3. Mécanismes d'action (voir cours de pharmacologie)

A. Antipsychotiques classiques

1-antagonisme des récepteurs dopaminergiques :

- centraux D1, D2, D3, D4 (pré et post synaptiques) : effets antipsychotiques, extrapyramidaux et neuroendocriniens
- périphériques D2 : effet antiémétique

2-antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT2 : effets anti déficitaires, sur l'humeur et anxiolytiques

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

3-antagonisme des récepteurs adrénergiques $\alpha 1$: effet sédatif et hypotension orthostatique

4-antagonisme des récepteurs cholinergiques M1 : effets atropiniques (sècheresse buccale, rétention urinaire, constipation.....)

5-antagonisme des récepteurs histaminiques H1 : effet sédatif et prise de poids

3-sur le système gabaergique : effets extrapyramidaux et diminution du seuil épileptogène.

B. Antipsychotiques atypiques

Anti 5HT par action 5HT2A *** (pré synaptiques)

Anti D2 < anti 5HT : action anti productive et anti déficitaire, correction des effets indésirables liés au blocage D2 sur la voie nigro striée et tubéro-infundibulaire par les effets 5HT2 et anticholinergiques pour certaines molécules (olanzapine, clozapine)

Aripiprazole : agoniste partiel D2 et 5HT1A, mieux toléré, action sur les symptômes dépressifs

III.4. Effets indésirables

Type d'effets		Remarques
Psychiques	Syndrome d'indifférence psychomotrice Cauchemars et altérations mnésiques Hypovigilance, somnolence, asthénie Dépression, réactivation anxieuse Confusion.	Surtout avec les molécules sédatives, a composante anticholinergique, formes LP Sujet âgé plus sensible
	↓ seuil épileptogène	Toutes les molécules
Neurologiques	Effets extrapyramidaux : Dystonies aiguës précoces Syndrome parkinsonien Dyskinésies tardives	Antipsychotiques classiques+++ QLQ jrs, sujets jeunes QLQ semaines, âge >45 ans 3 mois a QLQ années, âge >50 (femme++)

- Neurovégétatifs : hypotension orthostatique, tachycardies (début du TRT, doses fortes) et effets atropiniques
- Métaboliques et endocriniens : hyperprolactinémie, prise de poids, dysrégulation thermique, dyslipidémie, intolérance au glucose
- Rares : hépatiques, cutanés, hématologiques, oculaires, cardio-vasculaires
- **Syndrome malin** : accident rare pouvant être mortel, imprévisibles pouvant survenir même après arrêt du TRT

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

Se manifeste par une hyperthermie (>40), une déshydratation massive et des symptômes neurologiques sévères et troubles de la conscience. Des troubles biologiques sont y sont associés : ↑ leucocytes, ↑CPK, trouble électrolytiques

Risques ; collapsus cardio-vasculaire, IRA, rhabdomyolyse

III.5. Interactions médicamenteuses/ Contre-indications

Les interactions sont nombreuses, sont citées ci-dessous celles qui sont fortement déconseillées voir une contre-indiquées :

- Alcool, Antiparkinsoniens dopaminergique, L-Dopa
- Phénothiazines + sultopride
- Phénothiazine et butyrophénones + lithium
- Sultopride et mdcts élargissant l'espace QT

Les contre-indications sont résumées dans le tableau suivant

Molécules/ CI	Grossesse/ Allaitement	Glaucome/ adénome	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique	Autres
Phénothiazines	X	X			Agranulocytose Intolérance au gluten (sauf pipérazines)
Thioxanthenes	X	X	X	X	
Butyrophénone	X				Etats comateux Dépression sévère et Parkinson (droperidol)
Benzamides	X		X Amisulpiride		Phéochromocytome Enfant, tumeurs dépendante de la prolactine (amisulpiride) Troubles du rythme (sultopride)
Rispéridone	X				
Loxapine					Enfant et états comateux
Clozapine		X	X	X	Agranulocytose, hémopathies, Cardiopathies graves, épilepsie non contrôlée
Olanzapine		X			
Aripiprazole	X				Cardiopathies graves

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

IV. Critères de choix de traitement et optimisation thérapeutique

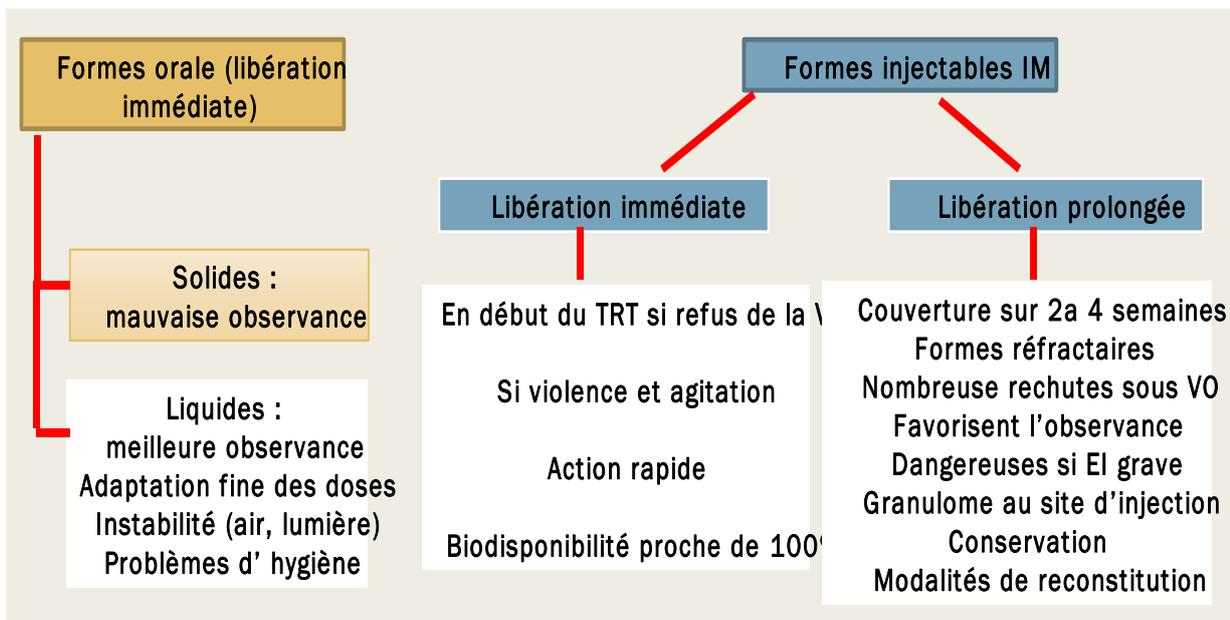
IV. 1. Indications thérapeutiques

- Schizophrénie
- Psychoses aiguës et chroniques
- États d'agitations et d'agressivité
- Mélancolies délirantes
- Insomnies rebelles
- Psychasthénie, anorexie

Hors psychiatrie:

- Anxiété, insomnie, nausées/vomissement, algies intenses et en chirurgie (neuroleptanalgesie, hibernation artificielle).

IV.2. Voies d'administration



NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

IV.3. Modalités de traitement et stratégie thérapeutique

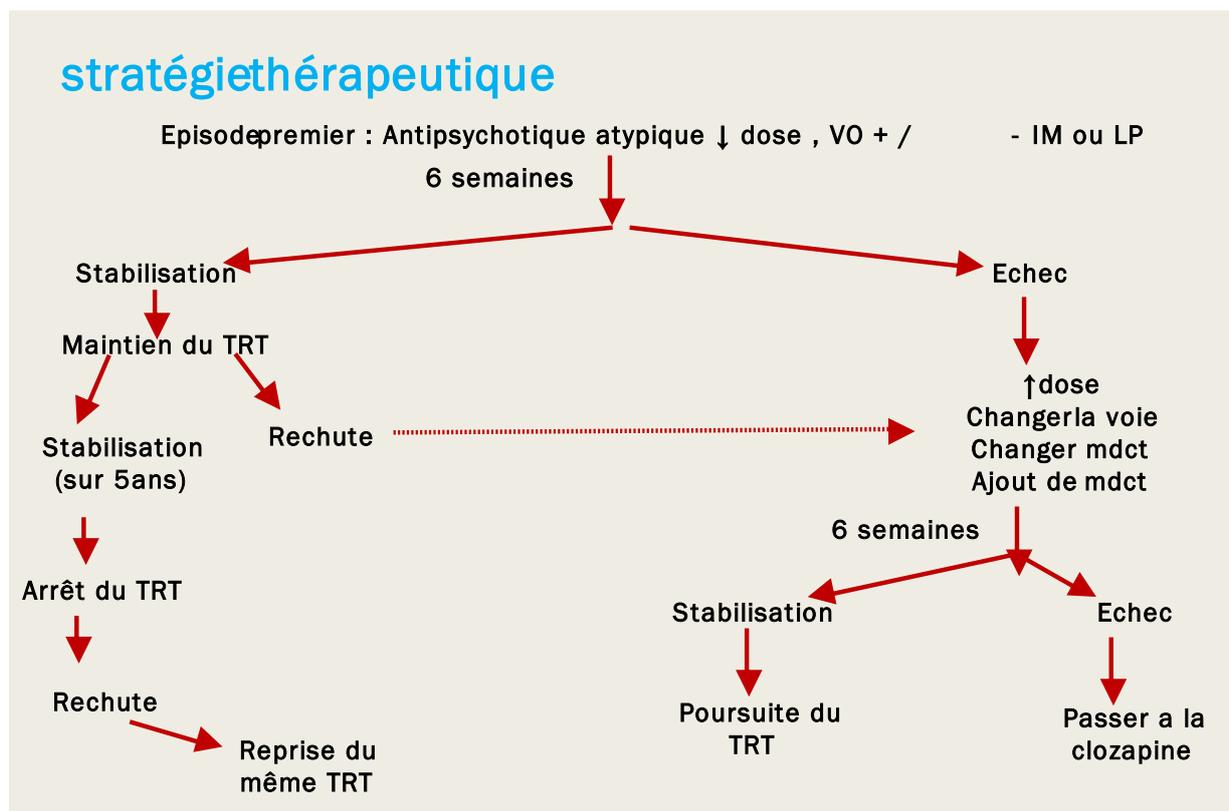
TRT continue/ discontinu:

Si nombreuses rechutes
Si troubles graves
Se fait a faible doses
Efficace en curatif et prophylactique
Problèmes d'observance si VO

En début de maladie
Si stabilisation clinique (6 sem)
Nécessite de bon suivi psychotique
Risque de rechutes ↑
Si signes de rechute: Read rapide même TRT, mêmes doses

Monothérapie /polythérapie:

La monothérapie est toujours recommandée
Si échec: association d'antipsychotique ; un polyvalent (↓doses)+un sédatif (potentialisation)



Forme paranoïde : Préférer un NL anti productif (haloperidol) ou NL polyvalents (chlorpromazine), ou atypique +/- NL sédatifs

Forme avec anxiété majeure : NL sédatifs (levomepromazine), Antipsychotiques atypiques (risperidone, olanzapine)

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables

Forme avec agitation : Antipsychotiques très sédatifs : olanzapine***, loxapine***, flufenazine, droperidole

Forme déficitaire : Olanzapine, risperidone, aripiprazole, Butyrophénones : (penfluridol), Pipothiazine, Sulpiride, amisulpiride

Chez l'enfant : par analogie de la prescription chez l'adulte, en 1^{ère} intention: haloperidol a doses faibles, si échec ou EI: antipsychotique atypique malgré l'absence d'AMM

Chez le sujet âgé : en 1^{ère} intention un antipsychotiques atypiques a faibles doses, sauf si démence associée

Grossesse : régularisation du cycle menstruel, arrêter le TRT durant les 3 premiers mois si possible et reprise du TRT à faibles doses durant les 6 derniers mois

Cas réfractaires : si absence de rémission avec au moins 2 mdcts a posologie forte pendant au moins 2 semaines, la Clozapine est donnée avec un suivi régulier à l' hôpital

IV.4. Conduite à tenir devant l'apparition des effets indésirables

Troubles psychiques : ↓ doses, donner une benzodiazépine / changer de molécule si confusion mentale

Troubles neurologiques : prescrire un anticholinergique de synthèse, amandine, propranolol, benzodiazépine, adaptation des doses de l'antiépileptique

Troubles endocriniens : prescrire la bromocriptine ou changement de TRT

Troubles neurovégétatifs : ↓ doses, administrer des TRT correcteurs

Troubles cutanés et cornéens : changements de TRT, protection du soleil

Agranulocytose : arrêt du TRT et surveillance stricte

Syndrome malin : arrêt immédiat, prise en charge en service réanimation

NL : neuroleptique

EI : effets indésirables