

*VU ET PERMIS D'IMPRIMER*

*LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR*

***ABREVIATIONS***

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>A.D.</b>       | : Anti-délices  |
| <b>A.A.</b>       | : Anti-autistique                                       |
| <b>A.T.</b>       | : Anti-ataraxique                                       |
| <b>A.M.</b>       | : Antimaniaque  |
| <b>A.L.</b>       | : Adrénolytique   |
| <b>C.P.G.</b>     | : Chromatographie en phase gazeuse                      |
| <b>D.C.I.</b>     | : Dénomination Commune Internationale                   |
| <b>D.I.A.M.M.</b> | : Dispositif Itinérant d'Assistance aux Malades Mentaux |
| <b>E.P.</b>       | : Extra-pyramidaux                                      |
| <b>I.M.</b>       | : Intra-musculaire                                      |
| <b>O.</b>         | : Orale   |
| <b>S.N.C.</b>     | : Système nerveux central                               |

**R.I.A.** : Radio-immuno-assay

## SOMMAIRE

|   | <b>PAGES</b> |
|---|--------------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>  | <b>1</b>     |
| <b><i>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES NEUROLEPTIQUES.....</i></b> | <b>4</b>     |
| <b>I –</b>  | <b>5</b>     |
| <b>DEFINITION.....</b>  | .....        |
| <b>II –</b>   | <b>5</b>     |
| <b>HISTORIQUE.....</b>  | .....        |
| <b>III – PRESENTATION DES NEUROLEPTIQUES.....</b>                       | <b>7</b>     |
| <b>III.1. – CLASSIFICATION CHIMIQUE.....</b>                            | <b>7</b>     |
| <b>III.1.1. – Les dérivés de la phénothiazine.....</b>                  | <b>7</b>     |
| <b>III.1.2. – Les butyrophénones.....</b>                               | <b>11</b>    |
| <b>III.1.3. - Les éthyl-benzamides.....</b>                             | <b>12</b>    |

|   |           |
|---|-----------|
| III.1.4. – Les thioxanthènes.....   | <b>13</b> |
| III.1.5. – Réserpine et Réserpines<br>likes.....                          | <b>13</b> |
| III.2. – CLASSIFICATION<br>BIOCHIMIQUE.....                               | <b>14</b> |
| III.3. – CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE.....                                | <b>14</b> |
| III.3.1. – Analyse de l’effet anti-psychotique des neuroleptiques...      | <b>14</b> |
| III.3.2. – Classifications d’ensemble (classifications bipolaires)...     | <b>16</b> |
| <i>III.3.2.1. – Modèle de LAMBERT et<br/>REVOL.....</i>                   | <b>16</b> |
| <i>III.3.2.2. – Modèle de DENIKER et<br/>GINESTET.....</i>                | <b>17</b> |
| III.3.3. – Classifications spécifiques (classifications<br>multipolaires) | <b>19</b> |
| <i>III.3.3.1. – Modèle de DELAY et<br/>DENIKER.....</i>                   | <b>19</b> |
| <i>III.3.3.2. – Modèle de BOBON et<br/>Collaborateurs.....</i>            | <b>20</b> |
| III.4. – CLASSIFICATION<br>PHARMACOLOGIQUE.....                           | <b>21</b> |
| III.4.1. – Les neuroleptiques monopolaires.....                           | <b>21</b> |
| III.4.2. – Les neuroleptiques<br>bipolaires.....                          | <b>21</b> |
| III.5. – CLASSIFICATION PHARMACOCINETIQUE.....                            | <b>21</b> |
| III.5.1. – Neuroleptiques à durée d’action courte.....                    | <b>21</b> |
| III.5.2. – Neuroleptiques « retard » .....                                | <b>22</b> |
| <i>III.5.2.1. – Neuroleptiques à métabolisme long.....</i>                | <b>22</b> |
| <i>III.5.2.2. – Neuroleptiques « implant » .....</i>                      | <b>22</b> |
| <b>IV – PHARMACOLOGIE DES NEUROLEPTIQUES.....</b>                         | <b>23</b> |
| <b>IV.1. – METABOLISME ET PHARMACOCINETIQUE.....</b>                      | <b>23</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| IV.1.1. – Caractères métaboliques.....   | <b>23</b> |
| <i>IV.1.1.1. – Considérations générales.....</i>   | <b>23</b> |
| <i>IV.1.1.2. – Métabolisme des phénothiazines aliphatiques</i>   | <b>25</b> |
| <i>IV.1.1.3. – Les dérivés du thioxanthène et du thiotixène</i>  | <b>26</b> |
| <i>IV.1.1.4. – Métabolisme des phénothiazines pipérazinées</i>   | <b>26</b> |
| <i>IV.1.1.5. – Métabolisme des phénothiazines pipéridinées : exemple de la thioridazine.....</i>             | <b>26</b> |
| <i>IV.1.1.6. – Métabolisme des butyrophénones.....</i>   | <b>26</b> |
| <i>IV.1.1.7. – Métabolisme des benzamides.....</i>   | <b>27</b> |
| <i>IV.1.1.8. – Métabolisme des dibenzo-azépines : exemple de la clozapine et de la loxapine.....</i>         | <b>27</b> |
| IV.1.2. – Pharmacocinétique.....   | <b>27</b> |
| <i>IV.1.2.1. – Méthode d'étude.....</i>  | <b>27</b> |
| <i>IV.1.2.2. – Paramètres pharmacocinétiques.....</i>  | <b>28</b> |
| IV.2. – MECANISME D’ACTION.....  | <b>33</b> |
| IV.2.1. – Action des neuroleptiques sur les systèmes dopaminergiques.....                                    | <b>33</b> |
| <i>IV.2.1.1.- Neuroleptiques et récepteurs dopaminergiques.....</i>  | <b>33</b> |
| <i>IV.2.1.2. – Les voies dopaminergiques centrales.....</i>  | <b>38</b> |
| IV.2.1.2.1. – Rappels anatomiques.....   | <b>38</b> |
| IV.2.1.2.2. – Affinité des neuroleptiques pour les différentes voies dopaminergiques.....                    | <b>38</b> |
| <i>IV.2.1.3. – Conséquences de l'hypersensibilité au niveau des différents systèmes dopaminergiques.....</i> | <b>39</b> |
| IV.2.2. – Actions des neuroleptiques sur les autres neurotransmetteurs centraux.....                         | <b>41</b> |
| <i>IV.2.2.1. – Action sur le système cholinergique.....</i>  | <b>41</b> |
| <i>IV.2.2.2. – Action sur le système adrénnergique.....</i>  | <b>42</b> |
| <i>IV.2.2.3. – Action sur le système histaminergique.....</i>  | <b>43</b> |
| <i>IV.2.2.4. – Action sur le système gabaergique.....</i>  | <b>43</b> |
| <i>IV.2.2.5. – Action sur les systèmes sérotoninergiques centraux..</i>                                      | <b>43</b> |
| <i>IV.2.2.6. – Action sur le système neuropeptidergique.....</i>   | <b>44</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>IV.3. – EFFETS THERAPEUTIQUES RECHERCHES.....</b>                        | <b>44</b> |
| IV.3.1. – Effet sédatif initial.....  | 44        |
| IV.3.2. – Effet antipsychotique réducteur.....                              | 45        |
| IV.3.3. – Effet désinhibiteur.....  | 45        |
| <b>IV.4. – PATHOLOGIE DES NEUROLEPTIQUES<br/>(EFFETS SECONDAIRES) .....</b> | <b>45</b> |
| IV.4.1. – Syndrome neuroleptique mineur.....                                | 46        |
| IV.4.2. – Troubles du système cardiovasculaire et hématologique..           | 46        |
| IV.4.3. – Troubles du système digestif.....                                 | 47        |
| IV.4.4. – Troubles du système endocrinien et métabolique.....               | 47        |
| IV.4.5. – Troubles dermatologiques et ophtalmiques.....                     | 48        |
| IV.4.6. – Troubles neurologiques.....                                       | 49        |
| IV.4.7. – Troubles psychiques.....  | 50        |
| IV.4.8. – Syndrome neuroleptique malin.....                                 | 51        |
| <b>V – INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</b>                                | <b>52</b> |
| <b>V.1. – ASSOCIATIONS DECONSEILLEES.....</b>                               | <b>52</b> |
| V.1.1. – L’alcool.....  | 52        |
| V.1.2. – La lévo-dopa.....  | 52        |
| V.1.3. – Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (I.M.A.O.) .....           | 52        |
| <b>V.2. – ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE.....</b>                         | <b>52</b> |
| V.2.1. – Autres antidépresseurs du système nerveux central.....             | 52        |
| V.2.2. – Les antihypertenseurs.....   | 52        |
| V.2.3. – Inductions enzymatiques.....                                       | 53        |
| V.2.4. – Chlorpromazine et Propanolol.....                                  | 53        |
| V.2.5. – Chlorpromazine et lithium.....                                     | 53        |
| V.2.6. – Chlorpromazine et hypoglycémiants.....                             | 53        |
| V.2.7. – Thioridazine et digitaliques.....                                  | 54        |
| <b>VI – INDICATIONS.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>VI.1. – LES ETATS PSYCHOTIQUES.....</b>                                  | <b>55</b> |
| VI.1.1. – La psychose maniaco-dépressive.....                               | 55        |

|   |           |
|---|-----------|
| <i>VI.1.1.1. – L'accès mélancolique.....</i>  | <b>55</b> |
| <i>VI.1.1.2. – L'accès maniaque ou manie.....</i>   | <b>56</b> |
| <b>VI.1.2. – La schizophrénie.....</b>  | <b>56</b> |
| <b>VI.1.3. – Les psychoses délirantes aiguës ou bouffées délirantes polymorphes .....</b> | <b>56</b> |
| <b>VI.1.4. – Les délires chroniques non dissociatifs.....</b>                             | <b>56</b> |
| <b>VI.1.5. – Etats confusionnels.....</b>   | <b>57</b> |
| <b>VI.2. – AUTRES INDICATIONS.....</b>  | <b>57</b> |
| <b>VI.2.1. – Médecine générale.....</b>   | <b>57</b> |
| <b>VI.2.2. – Endocrinologie.....</b>  | <b>57</b> |
| <b>VI.2.3. – Anesthésiologie.....</b>   | <b>57</b> |
| <b>VI.2.4. – Psychiatrie.....</b>   | <b>57</b> |
| <b>VI.3. – INDICATIONS SUIVANT L'AGE.....</b>   | <b>58</b> |
| <b>VII – CONTRE-INDICATIONS.....</b>  | <b>58</b> |
| <b>VII.1. – CONTRE-INDICATIONS RELATIVES.....</b>   | <b>58</b> |
| <b>VII.2. – CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES.....</b>  | <b>59</b> |
| <b>VIII – PRINCIPES ET REGLES D'UTILISATION.....</b>                                      | <b>59</b> |
| <b>VIII.1. – PRINCIPES.....</b>   | <b>59</b> |
| <b>VIII.2. – REGLES.....</b>  | <b>59</b> |
| <b><i>DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL</i></b>   | <b>61</b> |
| <b>I – CADRE DE TRAVAIL.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>I.1. – PRESENTATION HISTORIQUE DU CENTRE.....</b>                                      | <b>63</b> |
| <b>I.2. – PRESENTATION PHYSIQUE DU CENTRE.....</b>  | <b>63</b> |
| <b>I.3. – PRESENTATION DU PERSONNEL.....</b>  | <b>64</b> |
| <b>I.4. – ORGANISATION DU CENTRE.....</b>   | <b>64</b> |
| <b>I.4.1. – Consultations externes.....</b>   | <b>65</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| I.4.2. – Dispensation des médicaments aux malades consultés externes.....   | 65        |
| I.4.3. – Dispensation des médicaments aux malades hospitalisés...   | 65        |
| I.5. – APPROVISIONNEMENT DE LA PHARMACIE .....  | 65        |
| <b>II – METHODE ET MATERIEL.....</b>  | <b>66</b> |
| II.1. – METHODE.....  | 66        |
| II.1.1. – Etude rétrospective.....  | 66        |
| II.1.2. – Etude prospective.....  | 67        |
| II.1.3. – Déroulement de l'étude.....   | 67        |
| II.2. – MATERIEL.....   | 67        |
| <b>III – PRESENTATION DES RESULTATS.....</b>  | <b>69</b> |
| <b>IV – CONTRAINTES.....</b>  | <b>69</b> |
| <b>V – ASPECTS ADMINISTRATIFS ET ETHIQUES.....</b>  | <b>70</b> |
| <b>VI – RESULTATS.....</b>  | <b>71</b> |
| VI.1. – ETUDE RETROSPECTIVE.....  | 71        |
| VI.1.1. – Médicaments prescrits en rapport avec la santé mentale dans la période allant du 1 <sup>er</sup> Janvier au 30 Juin 2001... | 71        |
| VI.1.2. – Neuroleptiques prescrits dans la période allant du 1 <sup>er</sup> Janvier au 30 Juin 2001.....                             | 74        |
| VI.2. – ETUDE PROSPECTIVE.....  | 76        |
| VI.2.1. – Consultations externes.....   | 76        |
| VI.2.2. – Consultations internes.....   | 78        |
| <b>VII – DISCUSSIONS.....</b>   | <b>80</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>85</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>   | <b>89</b> |

## **RESUME**

Depuis 30 ans, le programme de psychiatrie au Sénégal a mis au point un système de décentralisation des soins de santé mentale. C'est dans ce contexte qu'est né le Centre « Dalal Xèl » de THIES. Dans ce travail, il s'agissait d'examiner la place des neuroleptiques dans une structure décentralisée de santé mentale : le Centre « Dalal Xèl » de Thiès.

Dans ce centre les malades sont suivis à titre externe et interne. Ce travail comprend une étude rétrospective et une étude prospective. L'étude rétrospective montre une prévalence des neuroleptiques dans les prescriptions médicales du centre avec les taux de 58,62 % chez les malades hospitalisés et 35,84 % chez les malades externes.

On peut noter également dans ces prescriptions durant cette période du 1er Janvier au 30 Juin 2001, les forts taux des tranquillisants et anxiolytiques (14,04 % chez les malades hospitalisés et 11,73 % chez les malades externes).

Dans les prescriptions des neuroleptiques, l'halopéridol et la chlorpromazine occupent les premiers rangs avec respectivement les taux de 44,69 % t 32,12 % chez les malades externes, 37,37 % et 22,42 % chez les malades hospitalisés. Les neuroleptiques « retard » sont peu utilisés : 8,23 % chez les malades hospitalisés et 4,65 % chez les malades externes.

L'étude prospective confirme la plupart des résultats de l'étude rétrospective.

Ainsi, des propositions relatives aux rechutes, au choix des dérivés neuroleptiques, aux associations des psychotropes, aux neuroleptiques « retard » et au syndrome anxieux ont été faites.

# ***INTRODUCTION***

La maladie mentale a pendant longtemps apporté d'énormes souffrances à l'homme qui était alors incapable de trouver une solution durable à son drame. Oui le mot drame résume parfaitement ce qu'était pour l'homme la pathologie mentale qui, lorsqu'elle affectait ce dernier, mettait pratiquement fin à sa vie sociale « heureuse » du fait du manque dans ce domaine d'une thérapie objective.

La découverte, en 1952, de la chlorpromazine a propulsé en avant le domaine de la psychiatrie et permis de grands espoirs de rétablissement des malades mentaux. Par ailleurs, elle aura permis de mettre fin aux méthodes psychothérapeutiques empiriques et souvent violentes et une meilleure systématisation de la psychiatrie. En fait, cette découverte scientifique a rendu possible la mise au point de beaucoup d'autres molécules de la famille des neuroleptiques et même d'autres psychotropes n'appartenant pas à ce groupe.

Ces neuroleptiques qui se sont révélés efficaces dans le traitement des psychoses sont aujourd'hui incontournables dans les structures de santé mentale où ils représentent la prescription médicale de base pour plusieurs affections. Grâce à eux, les troubles mentaux causent moins de marginalisation et de désespoir chez

beaucoup de malades mentaux qui désormais peuvent espérer se voir entièrement rétablis de leur pathologie et retrouver une vie sociale normale.

Les psychiatres ont trouvé avec les neuroleptiques, le moyen de racheter leurs patients de leurs désarrois à la fois mental, affectif et social.

Ce travail qui a été réalisé dans une structure de santé mentale de la région de Thiès (Sénégal), DALAL XHEL, a pour objectif une évaluation de la prescription des neuroleptiques grâce à une étude rétrospective puis prospective de la prescription des médicaments en général et des neuroleptiques en particulier. Il comprend deux parties :

- une première consacrée à quelques généralités sur les neuroleptiques ;
- une seconde qui présente la prise en charge médicale des malades de la structure, DALAL XHEL.

## **PREMIERE PARTIE**

# ***GENERALITES SUR LES NEUROLEPTIQUES***

## I – HISTORIQUE [7]

Les essais de traitement des affections psychiatriques datent depuis l'antiquité. Un grand nombre de plantes, de potions (*Rauwolfia*, Pavot) et d'agents physiques (cures d'électrochocs) ont été utilisés à cet effet, dans le cadre d'une psycho-pharmacopée.

Cependant, cette période de superstition n'est réellement pas une préhistoire marquée de jalons pertinents relatifs à la psycho-pharmacopée, même si certains de ces produits utilisés se sont avérés par la suite être d'authentiques psychotropes. Pour preuve, déjà au moyen âge, les prétendus malades mentaux étaient souvent internés dans des asiles qui ressemblaient à des prisons dans lesquelles, on trouvait également des criminels de droits communs et des débiles mentaux qui subissaient probablement des pseudo-traitements de toute sorte qui n'avaient rien d'une véritable thérapie [28].

La véritable démarche scientifique dans la psycho-pharmacopée, entreprise par DELAY et DENIKER a abouti en 1952 à la découverte de la chlorpropazine

qui a été utilisée seule dans le traitement de 40 cas de psychoses. Néanmoins, à cette chlorpromazine, étaient également reconnues d'autres propriétés notamment :

- antimaniaque ;
- anticonfusionnante.

La prescription de la chlorpromazine a été orientée par ses effets préventifs vis-à-vis des stress et des réactions de choc : états d'excitation, manies, psychoses confusionnelles, psychoses paranoïdes et agitations. Et, de la même manière, elle est contre-indiquée dans les traitements de choc : dépression et certaines psychoses.

La découverte de la chlorpromazine et de ses dérivés a été relancée par l'utilisation de la réserpine isolée du Rauwolfia en 1952. Le terme de neuroleptique fut créé en 1955 pour regrouper la chlorpromazine, la réserpine et leurs dérivés.

Des différences sensibles tant dans le profil d'activité sur les symptômes qu'au niveau des effets secondaires ont amené certains auteurs à proposer différentes classifications des neuroleptiques :

- 1960 : LAMBERT et REVOL : classification fondée sur deux pôles : sédatif et incisif ;
- 1975 : DENIKER et GINESTET : classification basée sur la dualité sédatif-déshinibiteur ;
- 1984 : la classification de SIMON, PUECH et LECRUBIER ;

## **II – DEFINITION [4, 26]**

Après la découverte de la chlorpromazine en 1952, DELAY et DENIKER ont proposé en 1955, le terme de neuroleptique pour regrouper les effets thérapeutiques communs à des substances aussi dissemblables que l'étaient la chlorpromazine et la réserpine [7].

Cette définition a été reconsidérée en 1957, suite à l'apparition d'effets sédatifs. Ainsi , un neuroleptique est défini comme étant une substance répondant au cinq critères suivants : [4]

1° - action psycholeptique sans action hypnotique (dépression de l'activité mentale) ;

2° - action inhibitrice à l'égard de l'excitation, de l'agitation, de l'agressivité et réduction des états maniaques ;

3° - action réductrice vis-à-vis de certaines psychoses aiguës et chroniques et des psychoses expérimentales ;

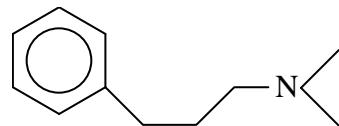
4° - importance des manifestations psychomotrices, neurologiques et neurovégétatives.

5° - prédominance d'action sur les centres sous corticaux [26].

### **III – PRESENTATION DES NEUROLEPTIQUES**

#### **III.1.- Classification chimique [7, 18]**

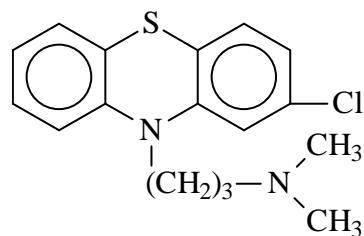
Le module tenu pour responsable des effets des neuroleptiques a été décrit par JANSENN, en 1957.



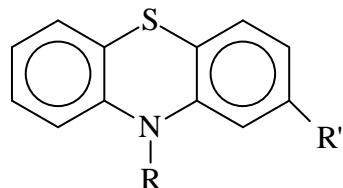
Il est retrouvé dans les formules chimiques des quatre sous-groupes de neuroleptiques que la notion d'isotérie permet d'individualiser.

##### **III.1.1. – Les dérivés de la phénothiazine**

La tête de file des neuroleptiques phénothiaziniques a été découverte en 1952 : la chlorpromazine.



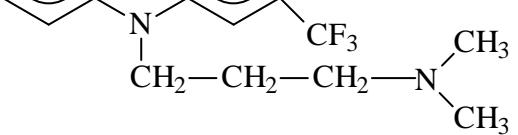
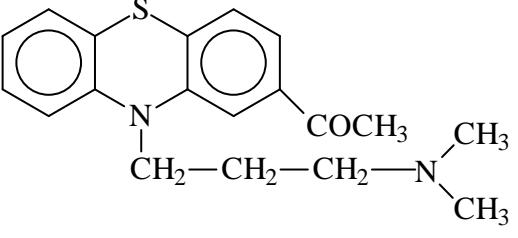
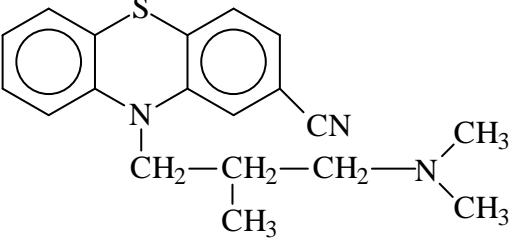
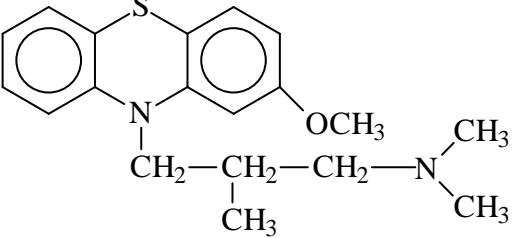
Le noyau de base de ces phénothiazines est le suivant :



Selon la nature de R, trois sous-groupes de phénothiazines peuvent être distingués. Le tableau I donne les principaux représentants de chaque sous-groupe en dénomination commune internationale (D.C.I.) ainsi que leurs structures chimiques.

**Tableau I : Les principaux représentants des trois sous-groupes de neuroleptiques phénothiaziniques et DCI de leurs structures chimiques**

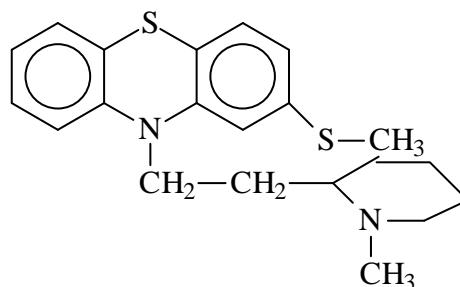
| Différents sous-groupes des phénothiazines et DCI des principaux représentants                        | Structures chimiques  |
|---|---|
| <b>1. Phénothiazines aliphatiques :</b><br><b>a) à chaîne propyldiméthylamine</b><br>- Chlorpromazine | <p>The chemical structure of chlorpromazine is shown. It consists of a phenothiazine ring system. The nitrogen atom at position 1 is substituted with a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). The chlorine atom at position 7 is part of a para-substituted benzene ring.</p> |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| - Trifluopromazine        |   |
| - Acépromazine            |   |
| b) à chaîne isobutylamine |   |
| - Lévopromazine           |  |

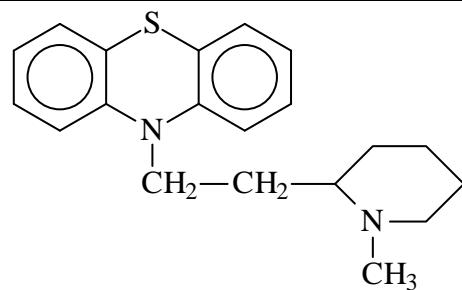
## 2. Phénothiazines pipérazidinés :

**a) à groupement propylpipéraziné**

- Thioriodazine

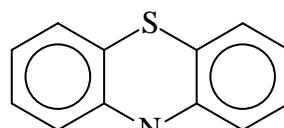


- Mésoridiazine

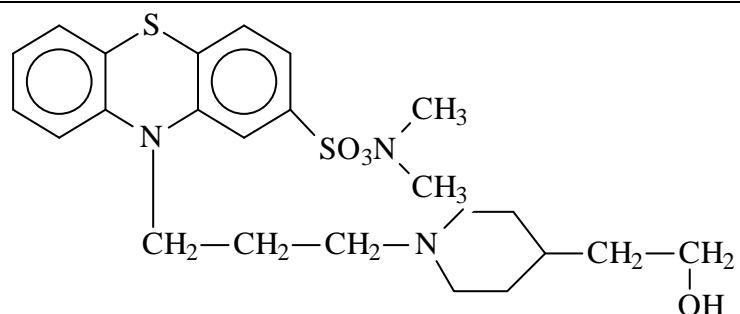


b) à groupement  
propylpipéridiné

- Périciazine

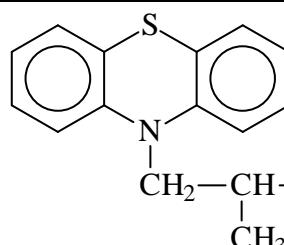


- Pipothiazine



c) à groupement isobutyl  
pipéridiné

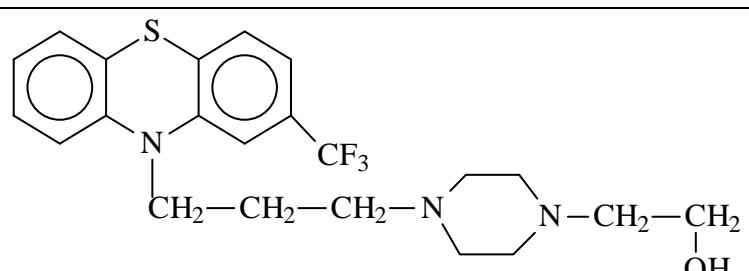
- Périmétazine



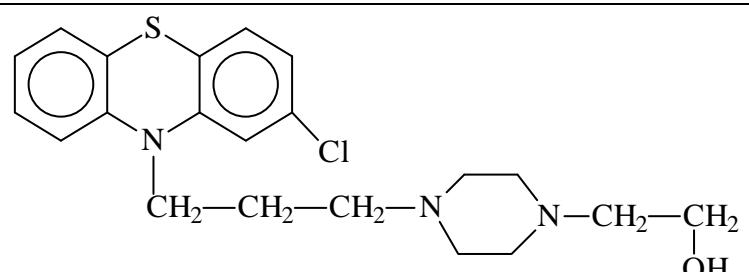
### 3. Phénothiazines pipérazidinés :

a) à groupement  
propylpipéraziné

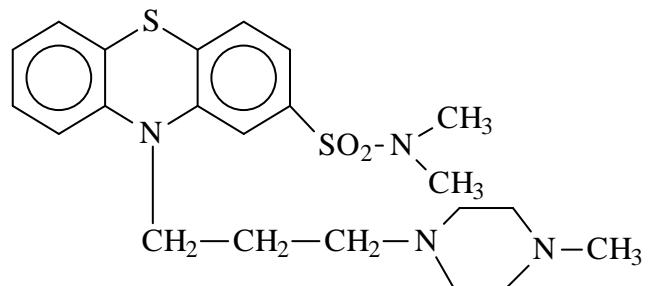
- Fluphémazine



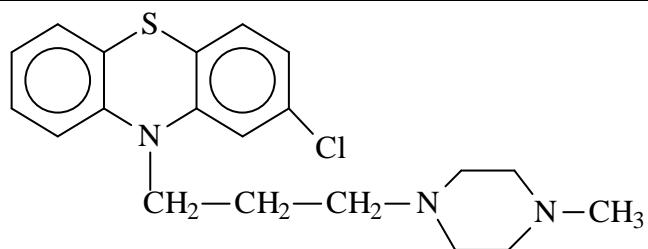
- Perphénazine



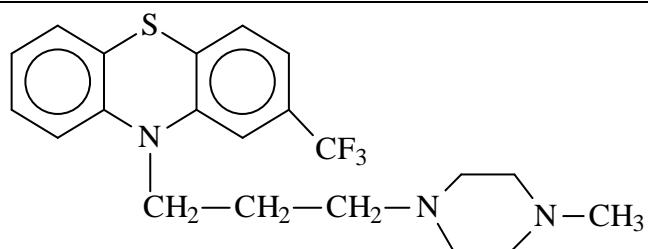
- Thioproperazine



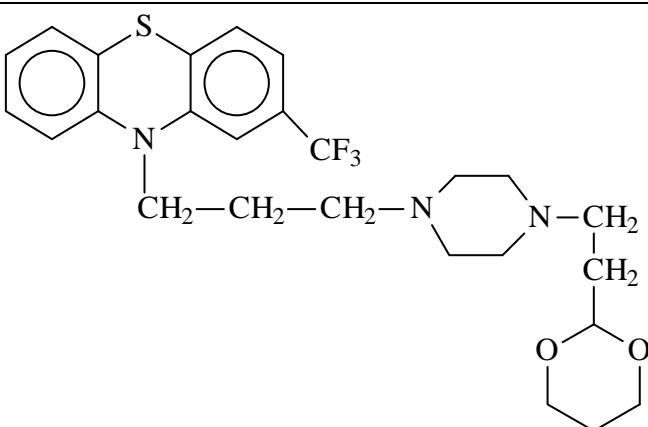
- Prochlorperazine



- Trifluoperazine

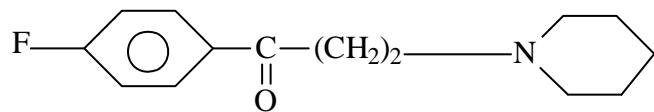


- Oxaflumazine



### III.1.2. – Les butyrophénones [18]

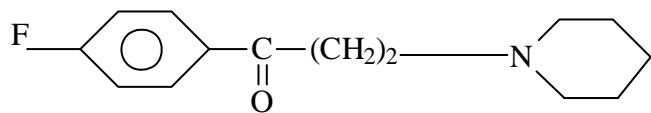
Leur noyau de base est le suivant :



Radical commun

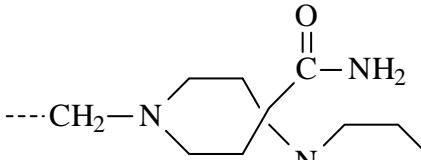
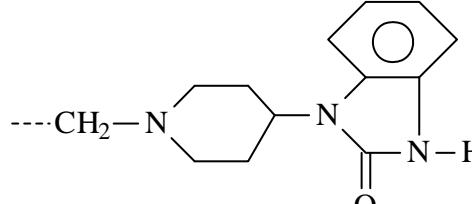
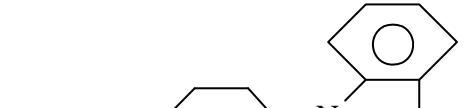
## Radical variable R

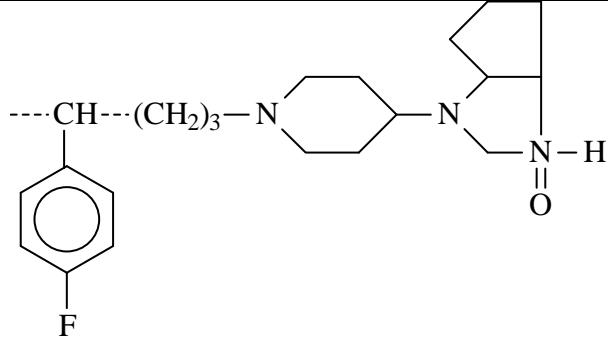
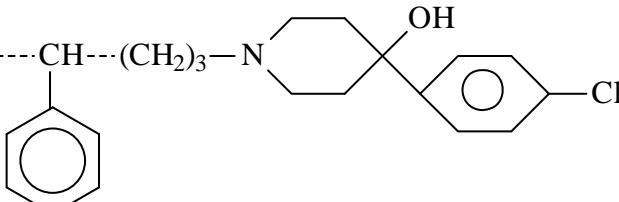
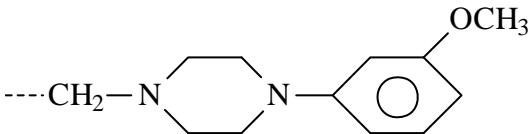
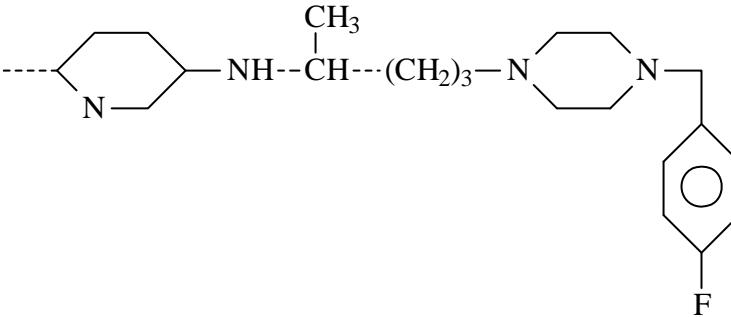
Le principal représentant de ce groupe est l'halopéridol dont la formule chimique est la suivante :



Le tableau II donne les différents sous-groupes de butyrophénones que l'on peut distinguer en fonction du radical variable R, leurs principaux représentants ainsi que les structures développées des radicaux R qui leur correspondent.

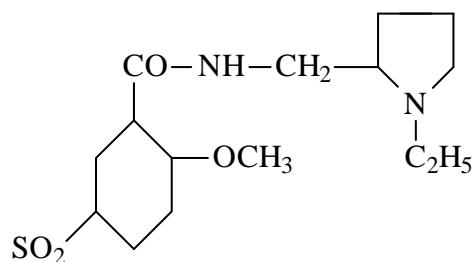
**Tableau II : Neuroleptiques butyrophénoniques. Différents sous-groupes et principaux représentants**

| Différents sous-groupes et DCI des principaux représentants | Structures chimiques  |
|---|---|
| <b>1. Butyrophénones à noyau pipéridiné</b>                 |   |
| - Pipampérone   |  <p>---CH<sub>2</sub>-N(cyclohexene)-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH<sub>2</sub></p>       |
| - Benpéridol  |  <p>---CH<sub>2</sub>-N(cyclohexene)-CH<sub>2</sub>-N(cyclohexene-C(=O)-NH-H)</p> |
| - Dropéridol  |  <p>---CH<sub>2</sub>-N(cyclohexene)-CH<sub>2</sub>-N(cyclohexene-C(=O)-NH-H)</p> |
| - Pimozide  |   |

|   |   |
|---|---|
|   |   |
| - Penfluridol                               |   |
| <b>2. Butyrophénones à noyau pipéraziné</b> |   |
| - Fluanisone                                |   |
| - Niaprazine                                |  |

### III.1.3. – Les Ethyl benzamides

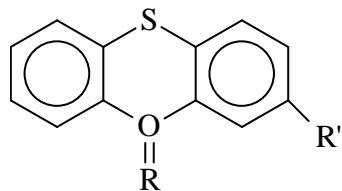
Exemple : le Sulpiride



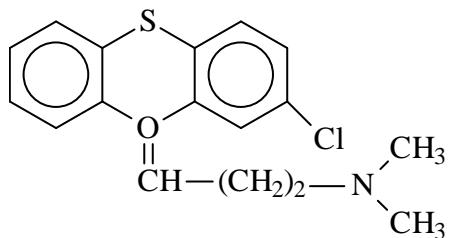
Autres dérivés : le sultopride, le métoclopramide, le tiapride, le véralipride.

### **III.1.4. – Les Thioxanthènes**

Leur noyau de base est le suivant :



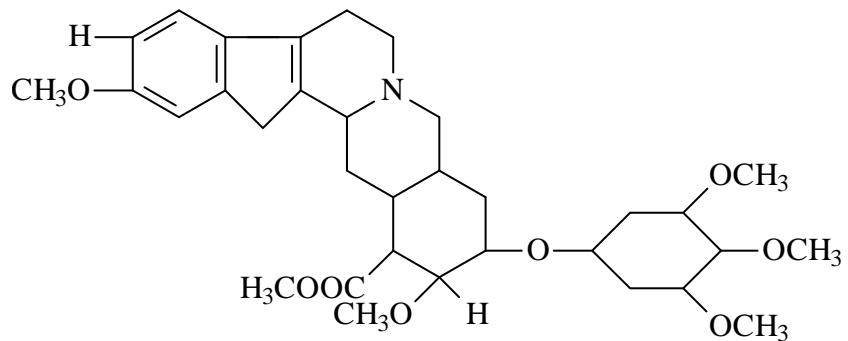
**Exemple :** le Chlorprotixène



Autres dérivés : le Clopentixol (décanoate) ; le Flupentixol (décanoate) et le Thiotixène.

### **III.1.5. – Réserpine et réserpine likes**

**Exemple :** la Réserpine



Autre dérivé : l’Oxypertine.

## **III.2.- Classification biochimique [7]**

La propriété commune des neuroleptiques bien connue est celle de bloquer les récepteurs dopaminergiques centraux. Mais cela n’exclut pas à devoir considérer leur action :

- adrénolytique ;

- atropinique ;
- anti-histaminique ;
- anti-sérotoninergique.

Deux raisons poussent à ne pas considérer les récepteurs dopaminergiques comme seul critère de classification biochimique des neuroleptiques.

■ Action différenciée selon la posologie :

- stimulante à faible dose ;
- réductrice à forte dose.

■ Action différenciée selon le système dopaminergique et modulateur de l'état de sensibilité des récepteurs lors d'un traitement prolongé par les neuroleptiques.

### **III.3.- Classifications thérapeutiques [7, 18, 25]**

Ce type de classification ne peut être compris qu'à la lumière de l'analyse de l'effet antipsychotique des neuroleptiques.

#### **III.3.1. – Analyse de l'effet antipsychotique des neuroleptiques**

D'une façon générale, les effets cliniques des neuroleptiques peuvent être regroupés en deux catégories :

- effets antipsychotiques ;
- effets anti-autistiques.

Ces effets ne s'observent qu'en fonction de la nature de la prescription : choix du dérivé, de la posologie et de la durée du traitement.

Ces deux effets sont précédés d'un effet sédatif initial. Ce dernier est très souvent recherché en raison de la symptomatologie présentée : agitation maniaque ou délirante. Cependant, un effet stimulant initial a été décrit (crise stémélienne) avec certains neuroleptiques : phénothiazines pipéridinés ou butyrophénones, ceci

à faible dose. Cette stimulation, surtout motrice, disparaît lorsque la dose est élevée.

### **a) L'effet antipsychotique [7,9]**

Il apparaît après quelques jours ou quelques semaines de traitement. Il s'accompagne de deux effets complémentaires et non contradictoires.

#### **■ Effet sédatif secondaire**

Plus ou moins marqué selon le choix du dérivé et de la posologie, il apparaît en même temps que les effets neurologiques parkinsoniens et peut induire une réaction dépressive.

#### **■ Effet « déshinibiteur »**

Cet effet exprime l'ouverture relationnelle qui résulte de la réduction des délires. Il est à distinguer de l'effet déshinibiteur authentique qui lui, équivaut à un effet antiautistique. D'où ce guillemet qui l'entoure car en fait, il est lié au caractère incisif des neuroleptiques.

### **b) L'effet antiautistique ou effet déshinibiteur authentique [6]**

Il ne s'agit plus d'accès à un mieux être secondaire comme précédemment mais d'un accès à un être autrement, permettant au sujet d'aménager son déficit autistique. Il est le plus long à se manifester et s'accompagne d'effets neurologiques du type d'akatisie ou de tasikinésie correspondant vraisemblablement à un début d'hypersensibilité. Le maintien de cet état permet de poursuivre la déshinibition, mais l'hypersensibilité des récepteurs de la dopamine tenue pour responsable du processus risque d'engendrer une recrudescence psychotique, une hyperprolactémie et on parle de psychose d'hypersensibilité.

Le tableau III résume les différentes composantes de l'effet antipsychotique des neuroleptiques ainsi que les situations cliniques qui les accompagnent.

**Tableau III : Composantes de l'effet antipsychotique des neuroleptiques et situations cliniques accompagnantes**

| Composantes de l'effet antipsychotique des neuroleptiques | Effets recherchés                       | Types d'effets neurologiques associés |
|---|---|---------------------------------------|
| - Effet sédatif initial                                   | Oui                                     | Akinésie initiale                     |
| - Effet stimulant initial                                 | Non                                     | Dystocie aiguë                        |
| - Effet antipsychotique réducteur                         | Oui                                     | Parkinsonisme                         |
| - Effet « désinhibiteur »                                 | Oui (sauf en cas de mutation paranoïde) | Akatisie : Tasikinésie                |
| - Effet désinhibiteur vrai                                | Oui                                     | Dyskinésie tardive                    |
| - Effet d'hypersensibilité globale                        | Non                                     |                                       |

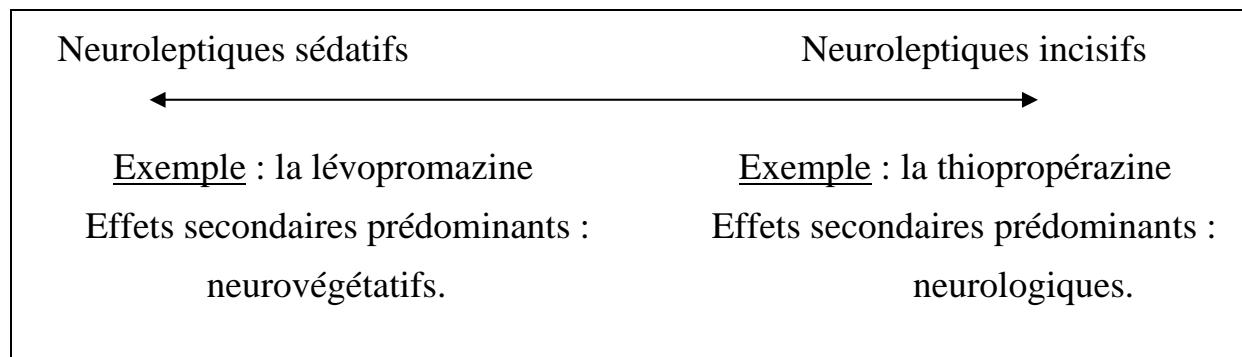
Vue la multiplicité des composantes de l'effet des neuroleptiques, plusieurs classifications thérapeutiques sont envisageables : trois peuvent en être données.

### **III.3.2 – Classifications d'ensemble (classifications bipolaires) [15, 25]**

#### ***III.3.2.1. – Modèle de LAMBERT et REVOL***

LAMBERT et REVOL répartissent les neuroleptiques suivant un axe allant d'un pôle sédatif à un pôle incisif. La chlorpromazine occupe une position médiane contrairement aux neuroleptiques de gauche ou de droite.

**Tableau IV : Classifications bipolaires des neuroleptiques**  
**d'après LAMBERT et REVOL**



- Neuroleptiques dits de gauche (exemple : la lévopromazine) : ils sont actifs sur les manifestations d'anxiété et d'agitation.
- Neuroleptiques dits de droite (exemple : l'halopéridol) ; ils sont plus actifs sur les manifestations délirantes des psychoses.

Cependant, ce type de classification ne prend pas en compte de l'effet déshinibiteur des neuroleptiques.

**III.3.2.2. – Modèle de DENIKER et GINESTET (tableau V)**

DENIKER et GINESTET vont plus loin en proposant toujours dans une classification bipolaire, une opposition entre effet sédatif et effet désinhibiteur en donnant les manifestations secondaires prédominantes des neuroleptiques correspondants.

- Neuroleptiques moyens : produits dotés d'une action modérée sur les effets thérapeutiques (essentiellement anxiolytique et peu antipsychotique) et sur les effets secondaires.
- Neuroleptiques polyvalents : action antipsychotique prévalant associée à des propriétés tantôt désinhibitrice.

Cette classification de DENIKER et GINESTET paraît aujourd'hui la plus importante et il semble également nécessaire d'y ajouter les deux autres types d'effets indésirables importants à considérer (aux côtés des effets neurovégétatifs

et neurologiques) : actions dépressogène et neuroendocrinienne. Ainsi, il est proposé d'accorder le tableau V à la classification de DENIKER et GINESTET.

**Tableau V : Classifications bipolaires des neuroleptiques : Effets secondaires (d'après DENIKER et GINESTET)**

| Classification                | Principaux représentants  | Effets secondaires                    |   |
|-------------------------------|---|---------------------------------------|---|
|                               |   | <i>Effets végétatifs dominants</i>    | <i>Pôle sédatif</i>   |
| Neuroleptiques sédatifs       | Levopromazine<br>Réserpiniques<br>Chlorpromazine<br>Sulpiride<br>(forte dose) | Hypotension orthostatique             | <p><b>Pôle sédatif</b></p> <p><b>D</b> : forte<br/>(sauf pour les réserpiniques)<br/><b>N</b> : faible<br/><b>E</b> : faible à moyenne<br/>(sauf pour les réserpiniques)<br/><b>V</b> : forte</p> |
| Neuroleptiques moyens         | Floziapine<br>Propérciazine<br>Thioridazine<br>Pimozide                       | Syndrome tonique                      | <p><b>D</b> : très faible<br/><b>N</b> : faible à moyenne<br/><b>E</b> : moyenne à forte<br/><b>V</b> : faible à moyenne</p>  |
| Neuroleptiques polyvalents    | Halopéridol<br>Fluphenazine<br>Tiopropérazine                                 | Syndrome akinéto-hypertonique         | <p><b>D</b> : forte<br/><b>N</b> : faible<br/><b>E</b> : faible à moyenne<br/><b>V</b> : forte</p>  |
| Neuroleptiques désinhibiteurs | Prochloropérazine<br>Trifluopérazine<br>Triflupéridol<br>Perphénazine         | Syndrome hyperkinétique               | <p><b>D</b> : très faible<br/><b>N</b> : faible à moyenne<br/><b>E</b> : moyenne à forte<br/><b>V</b> : faible à moyenne</p>  |
|                               | <i>Pôle désinhibiteur</i>   | <i>Effets neurologiques dominants</i> | <i>Pôle déinhibiteur</i>  |

**D** = action dépressogène

; **N** = action neurologique

**E** = effets endocriniens

; **V** = action neurovégétative

### **III.3.3 – Classifications spécifiques (classifications multipolaires) [7, 25]**

En tenant compte pour chaque neuroleptique des différentes actions envisageables, il est possible d'introduire plusieurs paramètres dans les classifications thérapeutiques des neuroleptiques. Et, contrairement aux classifications bipolaires, on y retrouve les trois modalités d'action psychique des neuroleptiques :

- action sédative
- action antidélices
- action antiautistique.

Ceci permet de mettre en évidence, le spectre thérapeutique des différentes molécules. Deux principaux modèles ont été proposés.

#### ***III.3.3.1. – Modèle de DELAY et DENIKER***

Ils proposent sous forme d'histogramme, d'apposer en les quantifiant, les effets psychiques recherchés en haut d'un axe horizontal aux effets secondaires en bas. Le profil moyen donné en exemple dans le tableau VI correspond à celui de l'halopéridol.

**(Tableau VI)**

#### ***III.3.3.2. – Modèle de BOBON et collaborateurs***

Ce modèle s'apparente à la précédente. Il s'agit d'une étoile à six branches dont la largeur est proportionnelle (de 0 à 5) à l'effet observé pour tel neuroleptique prescrit à une posologie donnée.

Aux trois actions psychiques classiques (AD = antidélices ; AA = antiautistique ; AT = ataraxique, proche de l'action sédative), BOBON et collaborateurs ajoutent une propriété supplémentaire (AM = antimaniaque ; action habituellement incluse dans les effets psychotique et sédatif) et ne retiennent que deux troubles secondaires ; AL = adrénolytique et EP = extrapyramidaux.

**(tableau VII)**

### **III.4.- Classification pharmacologique [7, 25]**

Dès lors que les neuroleptiques sont impliqués dans des pathologies aussi diverses que les schizophrénies paranoïdes et les schizophrénies déficitaires, il s'avère important de prendre en considération un nouveau paramètre dans leur classification thérapeutique : la dose qui rend compte de l'effet thérapeutique observé.

Ainsi, il faut distinguer deux groupes de neuroleptiques :

#### **III.4.1 – Les neuroleptiques monopolaires**

Ils sont toujours sédatifs (sédation proportionnelle à la posologie). Leurs effets secondaires prédominants sont neurovégétatifs. Les neuroleptiques types de ce groupe sont : la lévopromazine, la chlorpromazine et le cyamémazine.

#### **III.4.2 – Les neuroleptiques bipolaires**

A faible dose, ces neuroleptiques ont une action stimulante initiale puis déshinibitrice vraie. A forte dose, ils sont réducteurs (antipsychotique) ; cet effet augmente avec la posologie. Les neuroleptiques types de ce groupe sont : le pipothazine et le thiopropérazine.

### **III.5.- Classifications pharmacocinétiques [7]**

Certains neuroleptiques ont une durée d'action plus longue que d'autres en raison de différences au sein de leur métabolisme. Cependant, il existe des molécules spécialement conçues pour allonger la libération des principes actifs qu'elles renferment.

#### **III.5.1 – Neuroleptiques à durée d'action courte**

Leur résorption et leur métabolisme s'effectuent rapidement et bien que certains de leurs métabolites soient actifs par rapport aux effets thérapeutiques recherchés, leur élimination s'effectue rapidement. Exemples : chlorpromazine, halopéridol.

### **III.5.2 – Neuroleptiques retards**

Ils sont actuellement classés en deux groupes :

#### ***III.5.2.1 – Neuroleptiques à métabolisme long***

Leur action prolongée est due à la lenteur de leur métabolisme. Ceci leur permet de circuler en quantités importantes dans le sang pendant plusieurs jours permettant ainsi d'espacer leurs prises.

**Exemple** : le penfluridol ; une prise par voie orale par semaine.

#### ***III.5.2.2 – Neuroleptiques « implants »***

Ce sont des produits peu solubles qui résultent de l'estérification de la fonction alcool de certains neuroleptiques par un acide gras à longue chaîne. Ainsi, administrés par voie intramusculaire, ces produits se comportent comme des implants. Leur durée d'action est sensiblement proportionnelle à la longueur de la chaîne de l'acide gras. Par exemple, la durée d'action du décanoate de fluphénazine est plus longue que celle de l'oenanthate de fluphénazine.

Les études pharmacocinétiques ont permis de classer ces neuroleptiques retards en fonction de leur durée d'action définie par une durée de concentration plasmatique stable.

## IV – PHARMACOLOGIE DES NEUROLEPTIQUES

### IV.1.- Métabolisme et pharmacocinétique [7, 11]

Cette étude permet de réaliser une meilleure chimiothérapie avec les neuroleptiques de par des posologies bien conséquentes. Par ailleurs, elle permet un dépistage précoce en cas d'intoxication aiguë aux neuroleptiques.

#### **IV.1.1. – Caractères métaboliques**

Les connaissances actuelles sont fournies par les méthodes d'études pharmacocinétiques classiques :

- méthode des molécules marquées : S35 ; C14
- spectrophotographie de masse, résonance magnétique, spectrophotographie infra-rouge ;
- test pharmacocinétique classique, méthode binaire qui permet d'apprécier l'activité des métabolites.

#### ***IV.1.1.1. – Considérations générales***

- a)** Les voies métaboliques des neuroleptiques sont pour la plupart identiques à celles de nombreux médicaments.
- b)** Plusieurs voies de dégradation peuvent apparaître pour une même molécule ; ce qui explique la multiplicité des métabolites. Exemple : la chlorpromazine.
- c)** Les métabolites des neuroleptiques varient quantitativement et même qualitativement en fonction de l'espèce, de l'âge et de l'association à d'autres médicaments qui peuvent interagir avec les neuroleptiques. De plus, il existe une grande variabilité inter-individuelle.
- d)** La plupart des neuroleptiques subissent une dégradation hépatique importante essentiellement au niveau du réticulum endoplasmique :
  - hydroxylation aromatique, acyclique ;

- sulfoxydation ;
- désamination ;
- oxydation, etc...

Cependant, l'existence d'action enzymatique au niveau de la paroi intestinale rend compte de la faible biodisponibilité de certains neuroleptiques et de leur efficacité moindre lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Exemple : la fluphenazine.

Par ailleurs, après un temps d'administration, il peut apparaître une auto-induction enzymatique tant au niveau intestinale qu'au niveau hépatique.

Enfin, il existe un cycle entérohépatique et le métabolisme étant essentiellement hépatique, toute altération de cette fonction entraînera une modification du catabolisme des neuroleptiques :

- activation enzymatique par les barbituriques, les dérivés diphénoliques, les hydantoïnes et la nicotine ;
- diminution du métabolisme par l'action d'inhibition enzymatique ; exemple : la chloramphénicolle ;

- les neuroleptiques étant des molécules basiques liposolubles, ils ne peuvent pas être rapidement éliminés en nature. Par contre, leurs métabolismes aboutit à des produits hydrosolubles rapidement éliminés.

**e)** Parmi la multitude des métabolites, certains n'ont pas les effets des neuroleptiques mais peuvent être responsables d'effets secondaires adrénolytiques ou anticholinergiques.

#### ***IV.1.1.2. – Métabolisme des phénothiazines aliphatiques***

Dans ce groupe, il y a les exemples du métabolisme de la chlorpromazine et de la lévopromazine.

### **a) La chlorpromazine**

C'est la molécule la plus étudiée de ce groupe. Elle peut subir plusieurs voies de dégradation. Les cinq principales sont :

- hydroxylation en 3,7
- diméthylation
- sulfoxydation
- N-oxydation
- désamination.

Cette multitude de voies combinées rendra compte de l'énormité des métabolites obtenus (actuellement évalués à plus de 168). Certains de ces métabolites sont retrouvés dans le sang et les urines. Les dérivés 7-hydroxy et N-desméthylchlorpromazine sont pharmacologiquement actifs et seraient en partie responsables des effets thérapeutiques et indésirables de la chlorpromazine.

Les dérivés sulfoxydés sont inactifs sur les récepteurs dopaminergiques.

Les dérivés N-oxydés semblent être inactifs. Mais ils peuvent être actifs immédiatement après transformation en chlorpromazine.

Les métabolites glucuroconjugués retrouvés dans les urines constituent la principale forme d'élimination de la chlorpromazine qui est retrouvée telle quelle au taux de moins 1 % dans les urines et moins 5 % dans les fèces.

### **b) Les principaux métabolites de la lévopromazine**

La N-desméthyl lévopromazine est active sur les récepteurs dopaminergiques et adrénnergiques et est responsable d'effets thérapeutiques et d'effets secondaires telle que l'hypotension orthostatique.

La sulfoxyde lévopromazine est active sur les récepteurs dopaminergiques mais possède une activité plus importante sur les récepteurs adrénnergiques.

#### ***IV.1.1.3. – Les dérivés du thioxanthène et du thiotixène***

La plupart de ces dérivés (le chlorprotixène pour le thioxanthène, le clopentixol et le flupentixol pour le thiotixène) subissent des réactions de N-oxydation et de sulfoxydation. Cependant, il n'y pas d'hydroxylation de leur noyau.

#### ***IV.1.1.4. – Métabolisme des phénothiazines pipérazinés***

Ces phénothiazines subissent les mêmes réactions que les aliphatiques. Cependant, une variante liée au noyau pipéraziné mérite d'être prise en considération ; il s'agit de la desméthylation et de la N-oxydation de ce noyau.

#### ***IV.1.1.5. – Métabolisme des phénothiazines pipéridinés : exemple de la thioridazine***

Trois voies métaboliques sont à considérer :

- la sulfoxydation qui fournit 99 % des métabolites ;
- la desméthylation ;
- et l'hydroxylation.

Trois des métabolites de la thioridazine sont aussi actifs que leur molécule mère : la mésoridazine, la sulforidazine et la northioridazine sulfoxydée. La N-desméthyl thioridazine possède une faible activité sur les récepteurs dopaminergiques mais aussi une forte affinité pour les récepteurs muscariniques et est, responsable des effets secondaires anticholinergiques de la thioridazine.

#### ***IV.1.1.6. – Métabolisme des butyrophénones***

Les butyrophénones concernés sont : l'acépéron, le benpéridol, l'halopéridol, le dropéridol, la spipérone et la triflupéridol.

Ces dérivés subissent un métabolisme beaucoup plus simple qui conduit à un acide à deux atomes de carbone. Cet acide va être conjugué avec la glycine pour donner un produit très soluble rapidement éliminé de l'organisme.

La plupart des métabolites des butyrophénones sont pharmacologiquement inactifs.

#### ***IV.1.1.7. – Métabolisme des benzamides***

Ils sont pour la plupart entièrement éliminés tels quels dans les urines. Ils ont une demi-vie d'élimination très courte.

#### ***IV.1.1.8. – Métabolisme des dibenzoazépines : exemple de la clozapine et de la loxapine***

Pour la clozapine, un seul métabolite a été isolé chez l'homme : il s'agit de la N-oxyde clozapine. Tandis que pour la loxapine, il y a deux dérivés : la 8-hydroxy loxapine et la desméthyl-loxapine.

Ces deux dérivés ont une faible activité sur les récepteurs dopaminergiques. Mais à fortes concentrations, ils inhibent la recapture de la noréphédrine chez le rat. D'ailleurs, la N-desméthyl loxapine (amoxapine) est utilisée comme antidépresseur chez l'homme.

### **IV.1.2. – Pharmacocinétique**

Les doses à administrer pour un traitement efficace avec les neuroleptiques sont fonction de certains paramètres déterminés par des techniques de dosage appropriées. En fait, l'action du médicament dépend de :

- sa concentration au lieu où il doit agir : site d'action ;
- la durée de sa présence au niveau de ces sites.

#### ***IV.1.2.1. – Méthode d'étude***

Deux grandes techniques sont utilisées :

- la chromatographie spécifique dont la plus sollicitée est la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ;
- la radioimmunologie (radio-immuno-essay, RIA) et les méthodes de binding qui permettent d'apprécier l'activité des métabolites.

#### ***IV.1.2.2. – Paramètres pharmacocinétiques***

##### **a) Résorption**

###### **■ *Administration per os***

Les neuroleptiques administrés par voie orale sont résorbés principalement au niveau de l'intestin grêle. Cette résorption dépend de plusieurs facteurs :

- la liposolubilité du produit : les phénothiazines les plus liposolubles seront plus rapidement résorbées par voie per os ;
- la fixation protéique dans la lumière intestinale ;
- la dégradation éventuelle du produit au niveau de l'intestin grêle.

Ainsi, les rendements d'absorption par voie orale sont très variables d'un neuroleptique à un autre ; il est par exemple faible pour la chlorpromazine, de l'ordre de 10 à 30 % alors que pour l'halopéridol, il est de 40 à 70 %. Par ailleurs, ce rendement varie d'un sujet à un autre pour une même molécule.

Les formes liquides donnent le plus souvent un plus grand rendement que les formes comprimés.

###### **■ *Administration par voie intramusculaire ou intraveineuse***

Par ces voies, les neuroleptiques sont plus rapidement résorbés que par voie orale et les concentrations plasmatiques maximales sont plus élevées.

Le dropéridol administré par voie intramusculaire ou intraveineux a des effets qui se manifestent dès la première heure mais ces effets sont de courte durée : inférieure à 4 heures. Cette molécule peut ainsi être utilisée pour l'obtention d'une réaction rapide contre les états d'excitation aiguë en prenant soin d'administrer en même temps, un neuroleptique à cinétique normale tel l'halopéridol ou la chlorpromazine, dont les effets prendront la relève.

En ce qui concerne les neuroleptiques retardés, esters d'acides, leur résorption est plus lente et leur action lente et prolongée ne se manifeste qu'après hydrolyse de la molécule mère.

### **b) Fixation aux protéines plasmatiques**

Elle se fait normalement sur l'albumine et sur les lipoprotéines. Elle varie d'un neuroleptique à un autre. Par exemple, elle est de 90 à 99 % pour la chlorpromazine et de 99 % pour l'halopéridol.

Dans certaines pathologies plasmatiques, notamment au cours de la maladie de Corhn, des polyarthrites rhumatoïdes ou des atteintes rénales inflammatoires, l' $\alpha$ -glycoprotéine acide est très augmentée chez les patients. Ce fait se traduit par une forte diminution de la fraction libre ; il faudra donc veiller à augmenter la dose chez de tels patients car seule la fraction libre est active.

Par ailleurs, la fixation protéique des métabolites est moins importante que celle de la molécule mère. Il faut remarquer également que les neuroleptiques peuvent se fixer sur les hématies et cela refléterait leurs fixations sur les cellules cérébrales.

### **c) Volume de distribution**

Ils sont très larges (5 à 19 l/kg) pour l'ensemble des neuroleptiques.

Les neuroleptiques diffusent dans tous les tissus sans aucune affinité particulière pour certains tissus. Ils peuvent traverser la barrière foetoplacentaire d'où les précautions à prendre chez la femme enceinte. Ils franchissent également tous la barrière hémato-encéphalique et leurs taux dans le liquide céphalo-rachidien sont corrélés à leurs fractions libres plasmatiques. Cependant, pour certaines molécules, même à forte dose, leurs concentrations centrales restent faibles chez l'animal.

L'affinité des molécules neuroleptiques pour les tissus étant élevée, leur stockage prolongé est possible. Ainsi, il a été retrouvé dans les urines, des métabolites de la chlorpromazine plusieurs mois après arrêt du traitement.

## d) Clairance

Elle rend compte de la capacité de l'organisme à éliminer les neuroleptiques :

$$\text{Clairance totale} = \text{Clairance hépatique} + \text{clairance urinaire}$$

La clairance métabolique est élevée pour l'ensemble des neuroleptiques. Elle dépend essentiellement du métabolisme hépatique.

### ■ Demi-vie

On peut prévoir en moyenne pour l'ensemble des neuroleptiques une demi-vie suffisamment longue permettant de prescrire ces médicaments en une seule prise par jour. Toutefois, ce paramètre comme l'indiquent ceux qui le précèdent, varie considérablement d'un neuroleptique à un autre chez un même sujet et d'un individu à un autre pour une même molécule.

Le tableau IX donne pour certains neuroleptiques les paramètres pharmacocinétiques et les doses auxquelles ils sont habituellement utilisés.

**Tableau IX : Paramètres pharmacologiques et doses habituelles de quelques neuroleptiques [ ]**

| Dénomination Commune Internationale                      | Principales voies d'administration | Doses habituelles (mg/24h)  | Biodisponibilité (en %) | Demi-vie et/ou clairance | Remarques                              |
|--|------------------------------------|---|-------------------------|--------------------------|--|
| <b>Phénothiazines aliphatiques :</b><br>- Chlorpromazine | O                                  | 25 à 150  | 10 à 30                 |                          | Doses réduites chez les enfants        |
| - Levopromazine  | O<br>IM                            | 25 à 5 : début<br>150 à 250 : la suite<br>75 à 100 en 3 à 4 prises au début | 50                      | 15 à 80 H                | Traitemen à installer progressive-ment |

|  |         |   |    |           |  |
|--|---------|---|----|-----------|--|
| - Cyamémazine                              | O       | 50 à 60   | 25 | 10 à 18 H | Traitemen à installer progressive-ment                   |
| - Acépromazine                             | O       | 20 gttes/3 prises chez les plus de 5 ans            |    | 40 H      |  |
| <b><i>Phénothiazines pipérazinés :</i></b> |         |   |    |           | Doses réduites par la voie orale chez les sujets âgés.   |
| - Fluphénazine                             | 0<br>IM | 25 à 300<br>25 à 15                                 |    | 7 à 10j   | Formes retard en IM                                      |
| - Perphénazine                             | O       | 16 à 64   |    |           | Forme retard en IM                                       |
| - Prochlorpérazine                         | O       | 50 à 250  |    |           |  |
| - Trifluoropérazine                        | O       | 30 à 100  |    |           | Utilisé en traitement d'entretien                        |
| - Pipothiazine                             | O<br>IM | 10 à 20 en une prise                                |    |           |  |
| - Thioridazine                             | 0       | 1 à 3 mg/kg chez l'enfant<br>10 à 800 chez l'adulte |    | 10H       | Les doses maximales sont utilisées en milieu hospitalier |
| <b><i>Butyrophénones</i></b>               |         |   |    |           |  |
| - Halopéridol                              | O<br>IM | 10 à 40   | 60 | 24H       |  |
| - Dropéridol                               | 0       | 50 à 100  |    |           |  |
| - Pipampérone                              | 0       | 50 à 100  |    |           | Doses à installer progressive-ment                       |

|   |         |                   |  |                      |  |
|---|---------|-------------------|--|----------------------|--|
| <b>Benzamides</b>                       |         |                   |  |                      |  |
| - Sulpiride                             | 0       | 200 à 1200        | 15 à 65                                    | 4 à 10 H<br>16 ml/mn |  |
| - Sultopride                            | O<br>IM | 400 à 1600<br>400 | 80 à 90                                    |                      |  |
| - Tiapride                              |         |                   |  |                      |  |
| <b>Thioxanthènes</b>                    |         |                   |  |                      |  |
| - Flupentixol                           | O       | 20 à 80           | 24 H si<br>en 1 ou<br>2 prises<br>par jour |                      | Doses données<br>chez l'adulte<br>en traitement<br>des psychoses |
| <b>Diphényl-butyl<br/>pipéridines :</b> |         |                   |  |                      |  |
| - Pimozide                              | O       | 10 à 20           |  | 53 H                 | Doses chez<br>l'adulte   |
| <b>Dibenzo-oxazépine</b>                |         |                   |  |                      |  |
| - Loxazépine                            | O<br>IM | 75 à 200          |  |                      |  |
| <b>Dibenzo-diazépine</b>                |         |                   |  |                      |  |
| - Clozapine                             | O       | 300 à 600         |  |                      |  |

## IV.2.- Mécanisme d'action [7]

L'action des neuroleptiques porte essentiellement sur le système dopaminergique. Et, en raison de nombreuses interconnections entre ce système d'une part et les systèmes cholinergique, adrénnergique, histaminique, gabaergique, sérotoninergique et peptidergique d'autre part, au niveau central, l'action des neuroleptiques aura des répercussions sur le fonctionnement de ces derniers. Cela explique l'essentiel des actions des neuroleptiques sur les systèmes nerveux central et autonome. Ainsi, nous allons présenter d'abord l'action des neuroleptiques sur le système dopaminergique avant de relever les conséquences directes qui en découlent et les autres actions des neuroleptiques sur d'autres fonctions de l'organisme.

## **IV.2.1. – Actions des neuroleptiques sur les systèmes dopaminergiques**

**[7, 14, 21]**

### ***IV.2.1.1. – Neuroleptiques et récepteurs dopaminergiques [7, 2]***

Les neuroleptiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques.

Des études biochimiques, comportementales (ou de liaisons) ont permis d'individualiser les récepteurs dopaminergiques. Bien que le terme de récepteurs dopaminergiques pose problème, il est retenu l'existence de cinq types de récepteurs pour la dopamine : D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>.

Ces récepteurs peuvent être divisés en deux groupes : récepteurs post-synaptiques et récepteurs pré-synaptiques.

#### **a) Récepteurs post-synaptiques**

##### **■ Récepteurs D<sub>1</sub>**

- Nature : protéine de 440 acides aminés.

- Localisation : toujours post-synaptique, il est localisé au niveau du ganglion synaptique cervical supérieur dans les neurones intrinsèques du noyau caudé et du striatum. Mais il semble exister dans tous les systèmes dopaminergiques centraux sauf au niveau de la tige pituitaire.

- Mode de fonctionnement : il fonctionne à l'A.M.P.C. Couplé à l'adénine cyclase membranaire, sa stimulation entraîne une évolution de l'activité catalytique de cette dernière ce qui se traduit par une augmentation de l'A.M.P.C. à partir de l'adénosine triphosphate.

##### **- Pharmacologie**

Actuellement bien établi, le récepteur D<sub>1</sub> a une affinité micromolaire pour les agonistes dopaminergiques. Il joue un rôle dans le contrôle de la motricité.

La cis-flupentixol marquée est un ligand spécifique de l'adénine cyclase. Les phénothiazines et les thioxanthènes auraient une affinité plus grande pour ce type de récepteur que les butyrophénones et les diphényl-butyl pipéridinés qui

n'interagissent pas avec le récepteur D<sub>1</sub>. Pour ces phénothiazines et ces thioxanthènes, il existe une bonne corrélation entre leur capacité d'inhiber l'AMPC d'une part, et leur activité antipsychotique *in vivo* d'autre part (activité d'antagoniste dopaminergique). Les benzamides et leurs dérivés ne bloqueraient pas le récepteur D<sub>1</sub> ; ils n'inhibent pas l'activité de l'adénine cyclase.

### ■ Récepteurs D<sub>2</sub>

- Nature : protéine de 444 acides aminés, il existe sous deux formes (isomères) ; le récepteur D<sub>2A</sub>, protéine de 444 acides aminés et le récepteur D<sub>2B</sub> avec 415 acides aminés. Le D<sub>2B</sub> est en fait représenté par le D<sub>4</sub>.

- Localisation : Il s'agit d'un récepteur post- et pré-synaptique. Il est en outre, localisé dans les neurones intrinsèques au niveau du striatum et de l'hypothuse.

- Mode de fonctionnement : couplé négativement à l'adénine cyclase membranaire, sa stimulation entraîne une baisse de la synthèse de l'A.M.P.C. à partir de l'adénosine triphosphate. Par ailleurs, ce récepteur D<sub>2</sub> agit sur la conductance membranaire des neurones et leurs stimulations par ouverture des canaux potassiques.

- Pharmacologie

Le récepteur D<sub>2</sub> a une faible affinité (nanomolaire) pour la dopamine et les agonistes dopaminergiques. Son affinité est élevée pour la dompéridone, antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques, mais aussi pour tous les autres neuroleptiques ; il joue un rôle dans le contrôle de la synthèse et de la libération de la dopamine.

### ■ Récepteurs D<sub>4</sub>

- Nature : protéine de 387 acides aminés.

- Localisation : il est strictement post-synaptique. Le D<sub>4</sub> est bien mis en évidence au niveau du striatum où il semble être localisé en partie sur les terminaisons des neurones cortico-striataux glutaminergiques.

- Mode de fonctionnement : il est identique à celui du récepteur D<sub>2</sub>.

### - Pharmacologie

Le récepteur D<sub>4</sub> possède une faible affinité pour la dopamine et les agonistes dopaminergiques. Cependant, il a une forte affinité pour les antagonistes dopaminergiques notamment, les neuroleptiques.

Contrairement au D<sub>2</sub>, le D<sub>4</sub> a une affinité beaucoup plus élevée pour le sulpiride et les autres dérivés benzamides que pour les neuroleptiques classiques.

## b) Récepteurs pré-synaptiques

### ■ *Récepteurs D<sub>3</sub>*

- Nature : protéine de 446 acides aminés.

- Localisation : il est localisé sur les terminaisons nerveuses des fibres dopaminergiques au niveau du striatum. Par ailleurs, il est mis en évidence au niveau du somatodendritique..

- Mode de fonctionnement : le fonctionnement de ce type de récepteur est encore mal connu. Cependant, on peut dire qu'au niveau du striatum, la stimulation de ce récepteur par la dopamine et les agonistes dopaminergiques à doses élevées exerce une action inhibitrice sur la tyrosine hydroxylase assurant un feed back négatif de l'activité dopaminergique. A ce niveau donc, ce récepteur D<sub>3</sub> jouerait un rôle dans le contrôle de la synthèse et de la libération de la dopamine.

Au niveau de la substance noire, la stimulation du D<sub>3</sub> par la dopamine libérée par les vésicules dendritiques entraîne une inhibition de l'activité électrique du neurone. A ce niveau également, on note un rôle dans la régulation de l'activité des neurones dopaminergiques.

- Pharmacologie : le D<sub>3</sub> joue un rôle dans le contrôle de l'activité dopaminergique. Ainsi, de par ses localisations, le D<sub>3</sub> intervient dans le contrôle des processus cognitifs et émotionnels. Il se différencie du D<sub>2</sub> du fait qu'il est mal

reconnu par la 3M dompéridone et les autres antagonistes. Son affinité est faible (micromolaire) pour ces substances.

Le D<sub>2</sub> et le D<sub>3</sub> diffèrent aussi du fait que le D<sub>3</sub> contrairement au D<sub>2</sub>, a une forte affinité (nanomolaire) pour les agonistes dopaminergiques hormis la bromocriptine qui aurait une affinité beaucoup plus forte pour les récepteurs post-synaptiques (D<sub>2</sub>) que pour le D<sub>3</sub> présynaptique. L'intérêt de cette différence est double :

### **1° - En recherche biologique**

Les recherches actuelles portent sur la mise au point de molécules mimant l'activité des neuroleptiques en agissant spécifiquement sur les récepteurs D<sub>3</sub>. Cela permettrait d'éviter certains effets secondaires des neuroleptiques.

### **2° - En clinique**

Cette différence explique les effets paradoxaux de certains agonistes dopaminergiques ; une dose minimale d'apomorphine stimulera plutôt les récepteurs post-synaptiques expliquant ainsi son effet stimulant aux doses usuelles. De même, l'effet sédatif de la bromocriptine à doses faibles aurait une explication analogue, tandis qu'à fortes doses, la bromocriptine aurait une action stimulante par son action facilitatrice post-synaptique.

L'action préférentielle des neuroleptiques sur les récepteurs pré- ou post-synaptique pourrait être corrélée à un effet stimulant ou à un effet sédatif.

### **c) Affinité des neuroleptiques pour le récepteur D<sub>3</sub> par rapport au récepteur post-synaptique D<sub>2</sub>**

Des études réalisées chez l'animal ont amené PUECH à émettre l'hypothèse suivante : par ordre de sélectivité décroissante et à faible dose, le pimozide, le sulpiride, le thiopropérazine, l'halopéridol et le prochlorpérazine bloqueraient préférentiellement les récepteurs pré-synaptiques D<sub>3</sub>. A l'inverse, d'autres dérivés auraient une affinité identique, quelle que soit la dose administrée, pour les

récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> ; peuvent être citées comme exemples : la chlorpromazine, la lévopromazine et la thioridazine.

Ces distinctions entre récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> permettent de déboucher sur une classification bipolaire des neuroleptiques opposant l'effet stimulant et/ou désinhibiteur d'une part (pôle incisif), à l'effet sédatif et/ou réducteur d'autre part (pôle sédatif) : cf tableaux III, IV et VIII .

#### **d) Hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques au cours d'un long traitement neuroleptique [7]**

L'hypersensibilité des récepteurs consiste en un processus physiologique qui permet d'ajuster l'activité du neurone post-synaptique à celle du neurone pré-synaptique.

##### **■ Moyens d'étude**

- radiorécepteur essais ;
- étude comportementale ;
- étude de binding.

##### **■ Manifestations**

Les neuroleptiques, après un long traitement, instaurent un blocage durable des récepteurs dopaminergiques, créant ainsi une hypo-dopaminergie fonctionnelle (qualitative) d'où ce processus d'hypersensibilité qui se manifeste probablement par une augmentation du nombre de récepteurs. Le phénomène d'hypersensibilité concerne uniquement les récepteurs dopaminergiques.

#### *IV.2.1.2. – Les voies dopaminergiques centrales*

##### **IV.2.1.2.1. – Rappels anatomiques [28]**

###### **a) Voie nigrostriatale**

Les corps cellulaires des fibres dopaminergiques se situent dans la substance noire au niveau de la *pars compacta* du *locus niger* et leur terminaisons nerveuses

dans le néostriatum (noyau caudé et putamen). Cette voie est impliquée dans le contrôle de la motricité involontaire.

### **b) Voie mésolimbique**

Les corps cellulaires se trouvent dans l'aire segmentale ventrale et les terminaisons nerveuses sont insérées dans le tubercule olfactif, le noyau occumbens, le noyau central de l'amygdale, le noyau septal latéral et le noyau interstitiel de la strie terminale. La voie limbique semble être impliquée dans la mémoire.

### **c) Voie mésocorticale**

Elle se projette dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et le cortex entorinal, à l'instar de la voie mésolimbique. Cette voie est impliquée dans l'intégration psychomotrice et le contrôle des états émotionnels.

### **d) Voie tubéro-infundibulaire**

Elle part du noyau arqué de l'hypothalamus et se termine dans l'éminence médiane et la pars intermédia. Un petit nombre de fibres se terminent dans le lobe postérieur de l'hypophyse. A ce niveau, la dopamine joue un rôle de neuro-hormone et semble être impliquée dans certaines régulations hormonales (prolactine, G.H., L.H.R.H.).

Le schéma suivant donne un aperçu anatomique des différentes voies dopaminergiques centrales chez les mammifères.

## **IV.2.1.2.2. – Affinité des neuroleptiques pour les différentes voies dopaminergiques**

### **a) Moyens d'étude :**

- études comportementales ;
- études pharmacologiques ;
- études biochimiques.

Ces études s'accordent toutes pour faire jouer aux différents types de neuroleptiques un rôle préférentiel sur les systèmes dopaminergiques.

### **b) Exemples d'affinités et conséquences**

- Les études comportementales montrent que le sulpiride bloquerait préférentiellement les récepteurs dopaminergiques au niveau mésolimbique. La clozapine et la thioridazine auraient une action préférentielle sur les neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique. L'halopéridol aurait une action similaire sur les récepteurs dopaminergiques des voies mésolimbique et striatale entraînant ainsi une inhibition des stéréotypies de la verticalisation et de l'hyperactivité induite par l'apomorphine chez le rat.
- Les études pharmacologiques ont montré qu'il existe une parfaite corrélation entre le degré d'efficacité des butyrophénones et des phénothiazines comme antipsychotiques et leur capacité de déplacement de la liaison  $3\text{H}$ -halopéridol. Le sulpiride, *in vivo*, déplace la liaison entre récepteurs dopaminergiques et la spirocéphaline dans les tubercules olfactifs, le cortex frontal et dans le septum mais pas dans le striatum. A l'opposé de l'halopéridol qui est capable de déplacer la spirocéphaline dans toutes les structures dopaminergiques centrales.
- Des études biochimiques sur le turn over de la dopamine ont montré que le sulpiride, la clozapine, la thioridazine affectent davantage le turn over du système limbique par rapport à d'autres neuroleptiques. A l'inverse, l'halopéridol a un effet similaire sur le système nigrostriatal et mésolimbique. Le dosage de la prolactine au cours de traitement avec les neuroleptiques a montré que les doses thérapeutiques utilisées en clinique de la chlorpromazine, la thioridazine, le melperone et le sulpiride augmentaient la sécrétion de la prolactine. Cet effet est beaucoup plus marqué avec le sulpiride.

Certains neuroleptiques de par leur action sur le système nigrostrié, semblent être impliqués dans la genèse de complications neurologiques. Le sulpiride, la thioridazine et la clozapine agiraient préférentiellement au niveau des systèmes

mésolimbique et mésocortical, d'où leur implication moindre dans la genèse de complications neurologiques. Contrairement, l'halopéridol, la fluphénazine et le pimozide ont une affinité identique pour les trois systèmes dopaminergiques nigrostriatal, mésocortical et mésolimbique. Ainsi, ils sont plus impliqués dans la genèse de complications neurologiques.

Les systèmes mésocortical et mésolimbique sont indexés par la majorité des auteurs comme étant le siège des actions antipsychotiques des neuroleptiques. Alors que le système tubéro-infundibulaire est impliqué dans la genèse de complications neurologiques et endocrinologiques (*exemple* : les benzamides).

#### ***IV.2.1.3. – Conséquences de l'hypersensibilité au niveau des différents systèmes dopaminergiques [7, 21]***

Un traitement au long cours par l'halopéridol instaure au niveau du striatum et du mésolimbique une augmentation du « Binding » de la  $^{3}\text{H}$ -halopéridol. L'hypersensibilité de désuétude a été le plus étudiée au niveau du système nigrostriatal. Des études biochimiques ont montré que cette hypersensibilité s'accompagne de l'augmentation de l'activité de l'adénine cyclase sans aucune augmentation des récepteurs D1 couplés à l'adénine cyclase.

Ce phénomène d'hypersensibilité de désuétude a été décrite également au niveau du système mésolimbique notamment dans le noyau occumbens et au niveau du système tubéro-infundibulaire. Au niveau du système mésolimbique, il se traduit par la psychose d'hypersensibilité.

Il faut remarquer qu'il n'y a pas de phénomène d'hypersensibilité des récepteurs au niveau du cortex frontal.

La mise en évidence de l'hypersensibilité de désuétude a permis de mieux comprendre les mécanismes physiologiques des complications après un long traitement neuroleptique. Ainsi :

- les dyskinésies tardives correspondent à l'hypersensibilité de désuétude au niveau strial ;

- la psychose d'hypersensibilité décrite par CHOUINARD pourrait avoir le même support physiologique que les dyskinésies tardives ; augmentation du « binding » au niveau mésolimbique en particulier.

L'installation de ce phénomène d'hypersensibilité apparaît plus rapidement au niveau striatal comme en témoigne l'apparition des effets secondaires psychiques. Il diminue progressivement à l'arrêt du traitement avec les neuroleptiques comme le montre la diminution des récepteurs « binding » et des réponses comportementales.

## **IV.2.2. – Actions des neuroleptiques sur les autres neurotransmetteurs centraux**

### ***IV.2.2.1. – Action sur le système cholinergique***

En raison des interconnections entre système cholinergique d'une part et systèmes dopaminergiques d'autre part au niveau central, l'action des neuroleptiques sur les systèmes dopaminergiques aura des répercussions sur le système cholinergique.

En fait, les fibres dopaminergiques nigrostriatales vont faire synapses avec les neurones cholinergiques striataux après un parcours ipsilatéral, exerçant ainsi une inhibition tonique du système cholinergique. Aussi, l'inhibition de ces fibres dopaminergiques lèvera cette inhibition cholinergique striatale. Ceci peut être à l'origine d'effets pseudoparkinsoniens. En outre, l'acétylcholine libérée par les interneurones va activer le système dopaminergique par activation des récepteurs cholinergiques présynaptiques. Ainsi, tout cela concourt au contrôle du système cholinergique par le système dopaminergique. Le levée de ce contrôle par l'action inhibitrice des neuroleptiques sur le système dopaminergique sera à l'origine de complications neurologiques (effets extrapyramidaux).

Par ailleurs, certains neuroleptiques tels que les phénothiazines ont une grande affinité pour les récepteurs muscariniques et en bloquant ces récepteurs, ils seront responsables d'effets secondaires périphériques : sécheresse buccale, constipation, rétention d'urine, troubles de l'accommodation.

### ***IV.2.2.2. – Action sur le système adrénnergique***

Les effets thérapeutiques sédatifs et antipsychotiques de certains neuroleptiques s'expliquent par une action adrénolytique de ces derniers au niveau central. Cette action explique par ailleurs les effets secondaires périphériques de type hypotension artérielle orthostatique de ces neuroleptiques : il s'agit d'un blocage préférentiel des récepteurs  $\alpha$ -adrénnergiques post-synaptiques.

Cependant, d'autres neuroleptiques ont leurs effets thérapeutiques (sédatif et antipsychotique) liés à une action antidopaminergique et leurs effets secondaires à des actions antiadrénergiques au niveau du cœur et au niveau central. Tenant compte de leurs actions adrénolytique et antidopaminergique, certains auteurs ont divisé les neuroleptiques en trois catégories :

- neuroleptiques à action antidopaminergiques ; exemples : le pimozide, le fluopirilène ;

- neuroleptiques à action antidopaminergique prédominante et antiadrénergique modérée ; exemples : butyrophénones sauf la pipampérone, le perphénazine, la fluphenazine, le dropéridol et la clorapine.

Ces deux catégories de neuroleptiques ont leur action antipsychotique et leurs effets secondaires extrapyramidaux plus marqués.

- neuroleptiques à action antiadrénergique prépondérante et antidopaminergique modérée ; exemples : la chlorpromazine, la thioridazine, la chlorprotixène et la pipampérone.

#### ***IV.2.2.3. – Action sur le système histaminergique***

Certains neuroleptiques antagonisent les récepteurs histaminergiques H1. Cette propriété pourrait expliquer la sédation et la somnolence qui s'observent parfois avec les neuroleptiques.

Il faut noter que les neuroleptiques n'antagonisent pas les récepteurs histaminergiques H2.

#### ***IV.2.2.4. – Action sur le système gabaergique***

Outre la balance acétylcholine – dopamine au niveau striatal, il existe des interactions fonctionnelles entre système gabaergique et système dopaminergique. Les interactions expliquent certaines complications neurologiques de certains neuroleptiques.

Des fibres striatonigrées descendantes à effet inhibiteur contenant du GABA relient le striatum et le *locus niger* et le blocage des récepteurs dopaminergiques par les neuroleptiques entraîne indirectement une diminution de l'activité gabaergique striatonigrée qui est compensée dans un premier temps par une augmentation des récepteurs gabaergiques dans la substance noire. A long terme, ces mécanismes de compensation sont dépassés et il s'ensuit une hyperactivité des fibres dopaminergiques se répercutant sur le striatum, d'où les complications neurologiques extrapyramidales.

#### ***IV.2.2.5. – Action sur les systèmes sérotoninergiques centraux***

Les neuroleptiques ne semblent pas avoir une action importante sur les systèmes sérotoninergiques. Cependant, une hypersérotoninergie associée à une hyperdopaminergie est impliquée dans la genèse de la schizophrénie. Certains neuroleptiques, par action réductrice de la synthèse de la 5 OH-tryptophane améliorent l'état de certains schizophrènes par diminution de la synthèse de la sérotonine.

Cette action sur la sérotonine expliquerait la propriété antimigraineuse de certains neuroleptiques.

#### ***IV.2.2.6. – Action sur le système neuropeptidergique***

L'interaction entre neuroleptiques et neuropeptides centraux se fait par l'intermédiaire du système dopaminergique.

##### **■ La substance P**

Il existe une régulatrice des neurones dopaminergiques au niveau nigrostriatal par la substance P. L'halopéridol ou le pimozide entraîne à long terme, une diminution de la concentration de la substance P au niveau de la substance noire contrairement à la clozapine : on parle de neuroleptanalgesie.

## ■ Les enképhalines et les endorphines

Il semble exister des interconnections entre enképhalines et endorphines d'une part et systèmes dopaminergiques d'autre part, au niveau mésolimbique et striatal. A long terme, l'administration de l'halopéridol, de la chlorpromazine ou de la pimozide entraîne une augmentation de la concentration des métenképhalines dans le striatum du rat. Par ailleurs, des substances « neuroleptics likes » endogènes telle la destyrogamma endorphine semblent améliorer l'état de certains schizophrènes.

### **IV.3.- Effets thérapeutiques recherchés**

En dehors de leurs effets psychiques, les neuroleptiques présentent d'autres types d'effets généralement considérés comme effets secondaires mais pouvant être mis à profit dans le traitement de certaines affections. Dans ce chapitre, ne seront présentés que les effets thérapeutiques psychiques. Certains d'entre eux apparaissent après une longue durée de traitement tandis que d'autres sont beaucoup plus précoce.

#### **IV.3.1. – Effet sédatif initial**

La terminologie américaine retient le terme de « major tranquilizers » (tranquillisants majeurs) pour désigner les neuroleptiques. En fait, l'effet sédatif ou tranquillisant est caractéristique des neuroleptiques. Cet effet est mis à profit dans la thérapie des psychoses aiguës ou chroniques et de névroses où l'action sédative des neuroleptiques est non spécifique contrairement à celle des tranquillisants mineurs inefficaces dans la plupart des psychoses.

Cet effet sédatif peut s'accompagner d'un effet de désintérêtissement psychique relevant d'une certaine inhibition de perception et de réaction, d'une absence d'initiative et d'une lenteur psychomotrice. Cet effet est rattaché au syndrome psychomoteur d'akinésie.

#### **IV.3.2. – Effet antipsychotique réducteur**

La réduction de l'excitation psychique dans les agitations se manifeste avec les neuroleptiques et constitue un paramètre de différenciation des neuroleptiques avec les autres tranquillisants dits « mineurs » dans les tests d'activité pharmacologique.

#### **IV.3.3. – Effet désinhibiteur**

Il est mis à profit dans le traitement de l'apragmatisme et de l'autisme schizophréniques. Il faut distinguer l'effet désinhibiteur vrai de l'effet désinhibiteur tout court.

L'effet « désinhibiteur » relève de la réduction délirante et traduit l'amélioration du contact avec le malade. Il est toujours recherché dans le traitement des psychoses. Par contre, l'effet désinhibiteur vrai est le plus long à se manifester et n'est pas recherché dans le cas de mutation paranoïde. Il a lieu en même temps que les effets neurologiques secondaires de type d'akinésie ou de tasikinésie. A ce stade le sujet accède à un être autrement.

### **IV.4.- Pathologie des neuroleptiques (effets secondaires)**

Certains auteurs préfèrent le terme de pathologie à celui d'effets secondaires car la question est de savoir « secondaire à quoi ? ». Cette expression de pathologie des neuroleptiques, permet de regrouper l'ensemble des symptômes déclenchés par la prise des neuroleptiques lors d'un traitement à l'exception des effets thérapeutiques recherchés.

#### **IV.4.1. – Syndrome neuroleptique mineur**

Le tableau clinique est dominé par des manifestations neurovégétatives : asthénie qui va jusqu'à la somnolence, des palpitations, la sécheresse buccale et les troubles de l'accommodation. Elles apparaissent dès le début du traitement et réagissent spontanément sans qu'il soit nécessaire de diminuer les doses ou d'interrompre le traitement. Les palpitations correspondent à une tachycardie

fréquente, difficile à corriger. La sécheresse buccale peut être remplacée par une sialorrhée avec les neuroleptiques incisifs ou les formes retards.

En plus de ces symptômes, il est signalé une constipation, une hypotension orthostatique, des variations thermiques dans les deux sens et exceptionnellement une rétention urinaire.

#### **IV.4.2. – Troubles du système cardiovasculaire et hématologique**

On relève fréquemment une hypotension orthostatique et une tachycardie bénigne. Cependant, il faut noter que la réserpine est bradycardisante. Les fibrillations ventriculaires entraînent des arythmies cardiaques aux doses usuelles des neuroleptiques. Dans certains cas, l'histologie montre une dégénérescence myofibrillaire en particulier au niveau des muscles papillaires et du faisceau de his. A ce niveau, on note également des épaississements des parois des vaisseaux de moins de 0,1 mm de diamètre.

Les morts subites pendant le traitement avec les neuroleptiques semblent bien être liées aux altérations du myocarde. Toutefois, on a incriminé une laryngospasme, les compensations neurovégétatives, une vasoplégie coronarienne et cérébrale. Mais l'autopsie confirme par la mise en évidence d'embolie pulmonaire résultant d'une éventuelle thrombose des veines des membres inférieurs, une asphyxie par aspiration sur une inhibition des réflexes pharyngés ou l'infarctus du myocarde. Par ailleurs, des thromboses vasculaires et des phlébites des membres inférieurs sont mises en évidence aux débuts du traitement neuroleptique et sont fréquentes lors de cures à hautes doses et lorsque l'administration est faite par voie parentérale. Des troubles de la coagulation n'ont pas été mis en évidence mais la leucopénie est fréquente et disparaît spontanément. Des cas d'agranulocytose ont été décrits également entre le 20<sup>ème</sup> et le 35<sup>ème</sup> jour de traitement et trois mois après traitement.

#### **IV.4.3. – Troubles du système digestif**

On note une sécheresse buccale (neuroleptique sédatif) qui résulte de l’hyposialie ou de l’asialie. La sialorrhée accompagne parfois les syndromes neuroleptiques (neuroleptiques sédatifs). Sa correction passe par les antiparkinsoniens qui aggravent l’hyposialie.

Le caractère antiémétique des neuroleptiques explique la rareté des nausées et vomissements.

Des cas de dysphagie, de diminution de la sécrétion gastrique ont été signalés. Ils sont dus à des neuroleptiques qui diminuent la motilité intestinale.

L’hépatotoxicité des neuroleptiques a été fréquemment soulevée. Le risque a été réduit dans les 20 dernières années de 4 % à 0,5 %. Ce trouble est en rapport avec les doses élevées et apparaît dans les premiers mois de traitement. Il s’agit d’un ictere franc dont l’évolution est courte et favorable.

#### **IV.4.4. – Troubles du système endocrinien et métabolique**

L’aménorrhée est aussi fréquente que dans les psychoses non traitées. Elle cesse à l’arrêt du traitement. La galactorrhée peut apparaître dans les deux sexes. Elle ne dépend pas des doses utilisées et est plus fréquente chez la femme en pré-ménopause et chez les sujets âgés.

La gynécomastie signalée chez l’homme est plus rare. D’autres troubles de l’activité sexuelle tels la frigidité chez la femme, les défauts de l’éjaculation et de l’orgasme, préexistants dans les affections psychiques sont également dus au fait des neuroleptiques.

Il n’a pas été signalé de modifications de l’activité thyroïdienne et pancréatique. Mais il a été cité de légères modifications de la glycémie et l’on parle de diabète réversible.

La perte de poids est plus fréquente que la prise de poids et est surtout attribuée aux neuroleptiques sédatifs. Elle peut être assez forte pour induire une réadaptation du traitement.

L'hyperthermie souvent constatée, est soit précoce, soit tardive. Elle est également soit bénigne, soit compliquée. Bénigne, elle n'est perceptible que lors de son exploration et n'est pas accompagnée de troubles importants. Compliquée, l'hyperthermie peut être importante lorsqu'elle est accompagnée de syndrome parkinsonien sévère. Elle est souvent tardive et survient après imprégnation prolongée aux neuroleptiques. Cependant, elle peut exceptionnellement survenir en début de traitement.

Les dérivés les plus impliqués sont les neuroleptiques les plus administrés par voie orale ou parentérale et les formes retard. Cette hyperthermie est concomitante d'une hypertonie générale, d'autres troubles neurovégétatifs, d'hypercrimie salivaire, sudoripare et séborrhéique, de tachycardie et de chute tensionnelle. Une hyperthermie rapide ascendante accompagnée de signe d'encombrement pulmonaire avec polypnée est possible. Un état comateux s'installe en quelques heures et son issue est fatale immédiatement ou en quelques jours.

L'étiologie de ce phénomène dramatique d'hyperthermie semble être liée à un foyer infectieux pulmonaire.

L'effet tératogène n'est ni impliqué par le fait que les neuroleptiques traversent la barrière foeto-placentaire, ni par les malformations constatées lors de la prise des neuroleptiques.

Bien que ces produits passent dans le lait maternel, aucun risque n'a été mis en évidence pour l'enfant allaité.

#### **IV.4.5. – Troubles dermatologique et ophthalmique**

Il s'agit de dépôts pigmentaires au niveau des différentes parties de l'œil et de la peau. Ces dépôts sont proportionnels aux doses utilisées et à la durée du traitement ; en somme, à la quantité globale de neuroleptiques employée. Les formes les plus graves sont attribuées à la thioridazine bien que tous les neuroleptiques soient impliqués dans ce phénomène. Chronologiquement, les

dépôts se font dans l'ordre suivant : région antérieure de la capsule du cristallin, couche postérieure de la cornée, région de la cornée, conjonctive bulbaire au niveau de la fente palpébrale, peau dans les parties exposées, en dernier lieu la rétine. A ce stade, il n'y a pas encore de troubles visuels.

La peau blanche présente une coloration apparemment mauve, violacée, gris-pourpre, gris ardoise ou gris métallique. Celle-ci domine au niveau du visage, des mains et des avant-bras. Une impression de coloration brunâtre du paysage et une baisse de l'adaptation à l'obscurité sont notées de même qu'une réduction concentrique du champ visuel qui révèle une rétinopathie.

Les premiers stades de cette maladie pigmentaire sont réversibles à l'arrêt des neuroleptiques. Même l'évolution rétinienne peut être interrompue et les troubles visuels disparaissent si le traitement est arrêté assez tôt. Cependant, les formes avancées sont irréversibles et les traitements chélateurs notamment avec la pénicillamine, deviennent inopérants dans les derniers stades.

#### **IV.4.6. – Troubles psychiques**

Ils apparaissent généralement à long terme. Cependant, en début de traitement, il peut y avoir :

- *un effet stimulant initial* : il dépend de la dose de neuroleptiques administrée et du dérivé choisi : les phénothiazines pipérazinés et les butyrophénones sont les plus impliqués. Il disparaît si la dose est élevée et lors des cures prolongées.

- *un état d'indifférence psychomotrice* : il va de paire avec un syndrome akinétique plus ou moins net qui favorise même la catalepsie chez l'homme. On parle de syndrome de passivité qui peut se manifester après un long traitement. Il est observé avec les neuroleptiques sédatifs mais aussi avec les neuroleptiques incisifs et surtout lors de l'utilisation de fortes doses. Il traduit la réduction de l'état psychotique mais ne constitue pas « une restauration d'un comportement conforme aux capacités » du malade qui est sans initiative.

- *la somnolence* : celle-ci est liée à l'action sédative.

Lors d'un traitement au long cours, il peut apparaître en fonction de la conduite : un rejet discontinu du traitement qui correspond à des épisodes successifs ou un traitement continu « perpétuel ». Cliniquement, on peut noter :

- **une psychose d'hypersensibilité** : elle est due à une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques et fait suite dans certains cas à l'effet désinhibiteur « authentique ». Elle est caractérisée par une recrudescence psychotique, une reviviscence délirante, des manifestations dyskinétiques tardives et une hyperprolactémie.

- **une dépression** : elle est surtout due aux neuroleptiques polyvalents. Elle est contemporaine à des effets neurologiques fortes et incluse un risque suicidaire. Elle est relativement rare au cours des traitements neuroleptiques usuels. Elle est surtout liée à l'emploi de neuroleptiques d'action prolongée.

- **un risque de survenue d'état confusionnel** : il est accompagné par l'utilisation d'antiparkinsoniens pour corriger les effets antipsychotiques accumulés.

- **une anxiété** : elle est accrue avec les neuroleptiques retard et justifie un traitement correcteur par l'adjonction d'un anxiolytique mineur comme les benzodiazépines.

## V – INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les études pharmacocinétiques ont permis d'avoir de plus amples précisions sur les différents types d'interaction entre les neuroleptiques et d'autres substances.

Remarquons d'abord que certains principes actifs interagissent différemment selon la classe de neuroleptiques : la chlorpromazine et la lévopromazine par

exemple donneront moins d'effets extrapyramidaux en association avec la L-Dopa que le sulpiride.

Il faut distinguer deux types d'associations :

- les associations déconseillées ;
- les associations à prendre en compte.

## V.1.- Associations déconseillées

### V.1.1. – L'alcool

Il renforce le pouvoir sédatif des neuroleptiques et augmente ainsi les risques de survenue d'accidents chez des personnes conduisant ou travaillant avec des engins. Il est alors recommandé de s'abstenir de la prise d'alcool lors des traitements neuroleptiques.

### V.1.2. – La lévo-dopa

Antiparkinsoniens à effet antagoniste majeur vis-à-vis des neuroleptiques, son administration est interdite lors des traitements neuroleptiques.

### V.1.3. – Les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (I.M.A.O.)

Ils renferment l'hypotension artérielle installée par les neuroleptiques. Cette association est interdite.

## V.2.- Associations à prendre en compte

### V.2.1. – Autres antidépresseurs du système nerveux central (S.N.C.)

Ils présentent, en association avec les neuroleptiques, le risque de majoration de la dépression centrale, pouvant aller jusqu'à perturber la vigilance des conducteurs d'automobiles et de machines. Il s'agit des dérivés de la morphine, des

antihistaminiques, des barbituriques, des benzodiazépines et autres tranquillisants, des anesthésiques généraux.

### **V.2.2. – Les antihypertenseurs**

L'hypotension orthostatique créée par les neuroleptiques est majorée par l'effet antihypertenseur. Ceci, soit par un antagonisme alpha-1-périphérique pour la guanétidine, soit par blocage de la recapture de l'adrénaline au niveau des terminaisons périphériques pour les autres. Lorsqu'il s'avère nécessaire de prendre ces produits lors de traitements neuroleptiques, il est indiqué de surveiller la tension artérielle.

### **V.2.3. – Inducteurs enzymatiques**

Ces réactions d'induction enzymatique sont dues à des effets d'analogie de structure et intéressent surtout les phénothiazines.

#### **■ *Les antidépresseurs tricycliques***

Ils entraînent une évolution en hausse des taux plasmatiques des neuroleptiques. Ceci va accroître le risque d'accidents cardiaques par arythmie. Il est conseillé lors de telles associations de réduire les posologie.

#### **■ *Anticholinergiques, barbituriques, phénytoïne et antiacides oraux***

Ces produits entraînent une diminution des taux plasmatiques des neuroleptiques soit par réduction de la demi-vie (anticholinergiques et barbituriques), soit par diminution de leur absorption au niveau intestinal (antiacides oraux). Pour corriger, il est préconisé de procéder à une augmentation des posologies lors d'association avec les barbituriques, à une administration séparée, pour les antiacides oraux et pour les anticholinergiques, il faut utiliser des produits dont les effets secondaires sont exploités : exemple : la trihexyphidyle (antiparkinsonien à action anticholinergique centrale et périphérique).

### **V.2.4. – Chlorpromazine et propanolol**

Avec une telle association, il y a une augmentation des taux plasmatiques de la chlorpromazine et du propanolol. Il s'en suit une potentialisation de l'effet antipsychotique.

#### **V.2.5. – Chlorpromazine et Lithium (Li)**

Il y a diminution du taux plasmatique de la chlorpromazine et parallèlement, on assiste à une réduction des effets thérapeutiques.

#### **V.2.6. – Chlorpromazine et hypoglycémiants**

Cette association entraîne une réduction de l'effet hypoglycémiant lorsque les doses de chlorpromazine dépassent 100 mg par 24 heures.

#### **V.2.7. – Thioridazine et digitaliques**

Les effets anticholinergiques et quinidine like de la thioridazine s'opposent aux effets acétylcholinomimétiques et inotropes des digitaliques. Il y aura donc un accroissement du risque de tachycardie et d'arythmie.

Un autre procédé de réduction de l'absorption des neuroleptiques : la formation de précipités insolubles avec certains jus de fruits, le lait, le thé et le café.

Par ailleurs, il convient de noter des associations signalées dans la littérature et qu'il convient de confirmer.

- Le tabac accélérerait le métabolisme des neuroleptiques avec pour conséquences une baisse des effets thérapeutiques.

- Il en serait de même avec la dichlorphénazène, la gluthétiride, la rifampicine, la doxycycline, la griséofulvine, la phénylbutazone et la carbamazépine.

- La chloroquine et la pipérazine par analogie de structure accroîtraient les effets extrapyramidaux des neuroleptiques.

## **VI – INDICATIONS**

Les indications tiennent compte des effets thérapeutiques mais aussi et surtout des effets secondaires indésirables des neuroleptiques.

Les neuroleptiques sont en effet utilisés dans le traitement de plusieurs affections et hormis les indications psychopathologiques, les maladies respiratoires constituent les cas où ils sont le plus utilisés comme antitussifs (action anti-H1) ou comme sédatifs en complément du traitement de fond. Ensuite, viennent les maladies digestives (antiémétiques).

Il faut dire que très souvent dans ces affections, les neuroleptiques sont utilisés en automédication. Cependant, les affections psychiques constituent les premières indications et parmi celles-ci les psychoses occupent la première place.

## **VI.1. – Les états psychotiques**

C'est un ensemble d'affections du psychisme dont les tableaux cliniques diffèrent. Peuvent être distinguées :

### **VI.1.1. – La psychose maniacodépressive**

Elle a été identifiée en tant qu'entité clinique en 1899 par KREAPLIN et se présente sous deux aspects opposés.

#### ***VI.1.1.1. – L'accès mélancolique***

Il s'agit d'un état de dépression sévère. Il peut être déclenché par un événement tel qu'un conflit familial, un deuil, le surmenage ou une affection somatique. Chez la femme, en Europe, elle survient généralement au printemps ou en automne.

Le début de l'accès est rarement brutal, se manifestant par des tentatives de suicide. Il est souvent marqué par l'installation progressive et insidieuse des symptômes dépressifs. Il existe plusieurs formes symptomatiques :

- forme hyper-anxieuse ;
- forme stuporeuse ;
- forme fruste ;
- forme délirante.

Les formes évolutives se manifestent par des phases avec des intervalles où le psychisme redevient normal.

#### ***VI.1.1.2. – L'accès maniaque ou manie***

Il correspond à l'épisode de psychose aiguë qui survient lors d'une psychose maniacodépressive. Il réalise un état d'excitation, des états psychosomatiques d'affections diverses.

Les théories avancées pour l'explication de la psychose maniacodépressive sont nombreuses : déficit enadrénaline, déficit en sérotonine, la théorie neuroendocrinienne (hypersécrétion du corticostéroïde dans certaines dépressions périodiques, traitement par les corticoïdes), la théorie membranaire (troubles hydroélectriques), la théorie immunologique.

#### **VI.1.2. – La schizophrénie**

Généralement, il s'agit de psychose de l'adulte jeune. La symptomatologie est dominée par la discordance idéo-affective, l'incohérence, l'ambivalence, l'autisme, des hallucinations et des idées délirantes mal systématisées.

L'évolution se fait vers une dissociation psychique avec une profonde désorganisation d'allure déficitaire de la personnalité. L'étiologie de cette affection est encore mal connue. Elle touche environ 1 % de la population.

#### **VI.1.3. – Les psychoses délirantes aiguës ou bouffées délirantes polymorphes**

Elles sont caractérisées par des explosions soudaines d'un délire transitoire généralement polymorphe dans ses thèmes et ses expressions. La clinique révèle un délire, une humeur instable. La conscience est trouble avec cependant une absence de confusion mentale et de perturbation profonde de la vigilance. L'absence de pathologie somatique doit être notée même si l'on peut constater des insomnies ou agitations anxieuses.

#### **VI.1.4. – Les délires chroniques non dissociatifs**

Il s'agit de paranoïa des paraphrénies et des psychoses hallucinatoires chroniques. La connaissance du mécanisme de délires permet de faire la distinction entre ces trois types de cliniques :

- le *paranoïa* : quand le processus des délires est interprétatif, passionnel ou revendicateur ;
- les *paraphrénies* : les délires sont d'imagination ou d'intuition, de confabulation ;
- les *psychoses hallucinatoires* : le mécanisme des délires est hallucinatoire.

### **VI.1.5. – Etats confusionnels**

Il s'agit de confusions onériques pouvant accompagner les bouffées délirantes, des psychoses organiques avec l'humeur présentant des sentiments d'étrangeté et de perplexité anxiuse, une irritabilité inaccoutumée, une agitation motrice ou des troubles comportementaux qui peuvent inaugurer le tableau clinique.

## **VI.2. – Autres indications**

### **VI.2.1. – Médecine générale**

- Neurologie : les tics, les hoquets.
- Vomissements
- Algies chroniques
- Vertiges.

### **VI.2.2. – Endocrinologie**

- Ménopause, bouffées de chaleur hormonales.

### **VI.2.4. – Anesthésiologie**

#### **VI.2.4.1. – Psychiatrie**

Certaines névroses obsessionnelles.

## **VI.3. – Indications suivant l'âge**

- Chez l'enfant : la psychose infantile.

- Chez le vieillard : onirisme, délire de préjudice.

**Remarque** : *Il faut signaler les associations des neuroleptiques avec les antidépresseurs tricycliques dans le traitement de l'agitation anxieuse dans l'accès mélancolique.*

## VII – CONTRE-INDICATIONS

La prise des neuroleptiques doit tenir compte de plusieurs aspects du terrain du fait de leurs nombreux sites d'action sur l'organisme. Cependant, il est possible de remédier à certains états qui devraient entraîner l'interdiction de la prise des neuroleptiques.

## VII.1. – Contre-indications relatives

- **L'épilepsie** : l'arrêt du traitement antiépileptique entraîne avec la prise des neuroleptiques des convulsions.

- **Le diabète** : il faut tenir compte de l'effet hypoglycémiant dû à l'action anticholinergique des neuroleptiques.

- **Grossesse et lactation** : le risque de passage transplacentaire et dans le lait maternel existe. La prise des neuroleptiques dans ces cas est très peu recommandée.

- **Enfants et sujets âgés** : il est recommandé, en cas de prise de neuroleptiques (surtout en traitement prolongé) de réduire la posologie et de surveiller les taux plasmatiques et les autres constantes biologiques : tension artérielle, rythme cardiaque et température interne.

- **Conducteurs d'engins** : ils doivent prendre en compte l'effet sédatif des neuroleptiques (c'est-à-dire l'inhibition des centres d'éveil).

## VII.2. – Contre-indications absolues

- **Parkinson** : les neuroleptiques présentent un fort parkinsonisme lors de leur administration.

- **Intoxication aux dépresseurs du système nerveux central** : barbituriques, opiacés, alcool : l'effet sédatif peut devenir fatal.

- **Lésions hépatiques graves** : la prise des neuroleptiques augmente la charge des hépatocytes.

- **Insuffisances cardiaque et rénale** : les effets indésirables des neuroleptiques au niveau du système cardiovasculaire peuvent devenir dramatiques.

- **Hypersensibilité aux neuroleptiques** : cette réaction se vérifie généralement aux niveaux cutané, hépatique, sanguin et oculaire.

## **VIII – PRINCIPES ET REGLES D’UTILISATION**

L’aspect psychotrope des neuroleptiques a induit, au fil de longues années d’utilisation, une déontologie relative à leur administration. Déjà communément les neuroleptiques sont conçus comme des produits dont l’utilisation est chargée de mystères et de dogme. Et en fait, la légitimité d’utilisation des neuroleptiques chez le malade est subordonnée à la prescription d’une ordonnance.

## VIII.1. – Principes

1° - Les neuroleptiques sont des anxiolytiques majeurs.

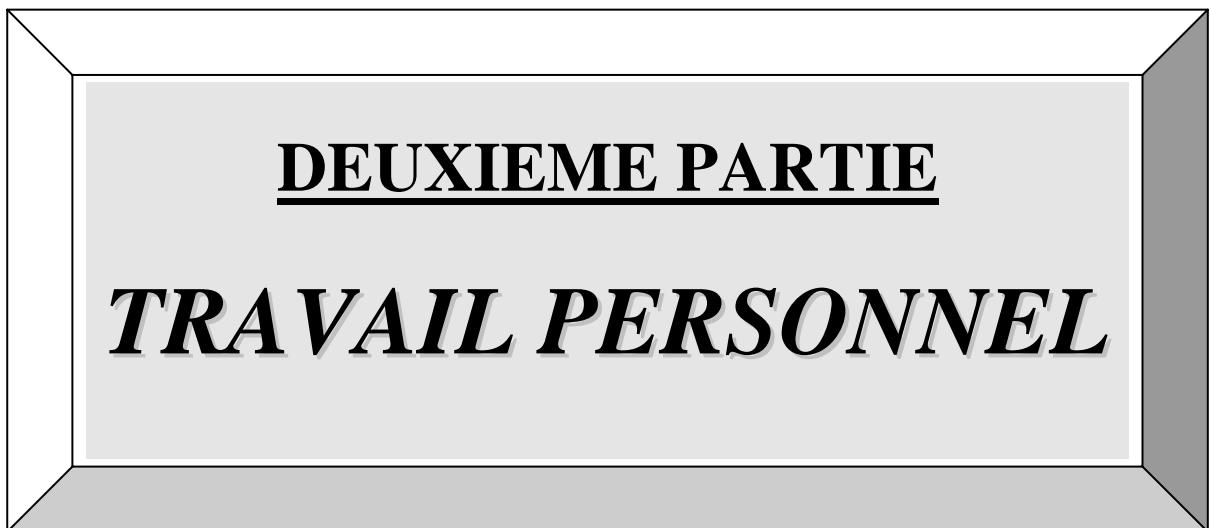
2° - Ils ont un large champ d'action dans l'organisme et des effets secondaires graves.

3° - Ils sont classés en fonction de leurs effets secondaires, de leurs effets thérapeutiques, de leur efficacité par rapport aux doses administrées et de leurs formules chimiques.

4° - Il existe des attitudes conventionnelles quant à certaines de leurs contre-indications.

## VIII.2. – Règles

- Il faut éviter de prendre les neuroleptiques en automédication.
- Il faut donner des explications au malade avant de lui prescrire les neuroleptiques en raison de la psychose de la drogue.
- Lors de traitement prolongé aux neuroleptiques, un suivi médical doit être assuré par le médecin.
- L'arrêt du traitement prolongé aux neuroleptiques ne doit jamais être brutal.
- La survenue de dépôts pigmentaires au niveau cutané ou oculaire implique l'arrêt du traitement.



## **DEUXIEME PARTIE**

# ***TRAVAIL PERSONNEL***

## **I – CADRE D’ETUDE**

### **I.1. - HISTORIQUE**

A 3 km de la ville de Thiès, sur la route de Saint-Louis, se trouve installé dans un paysage arboré, un centre de santé mentale portant le nom de « **DALAL XHEL** ». Là sont hospitalisés des malades mentaux et d’autres soins sont donnés à des malades mentaux qui y viennent se faire consultés.

Les origines de ce centre remontent à 1980 avec le Père Gaetano De SANTIS qui, par œuvre de charité, assistait les malades mentaux errants et certaines catégories de personne marginalisées par la vie et la misère à Thiès, en leur

donnant de la nourriture et la possibilité de s'habiller correctement. En 1985, avec l'aide de Monseigneur Jacques SARR et le médecin-chef de la région de Thiès, il réussit à obtenir au quartier 10<sup>ème</sup>, un local d'une capacité de 18 lits et une cuisine.

L'action du Père Gaetano De SANTIS allait s'étendre par la suite, sur la demande adressée au chef de services de Psychiatrie de Fann, à des soins de santé mentale, vu le nombre de malades mentaux parmi ses patients. Ainsi, dans le cadre du projet D.I.A.M.M. (dispositif itinérant d'assistance aux malades mentaux) en accord avec les autorités du Ministre de la Santé Publique et de l'Action Sociale de l'époque, les premières consultations psychiatriques sont données au centre.

Le projet D.I.A.M.M. a débuté en 1986 avec l'équipe psychiatrique de Fann. Depuis lors des consultations et hospitalisations de malades mentaux ont été assurées par une équipe de Fann qui travaille en collaboration avec d'autres structures psychiatriques du pays.

Au centre du Père Gaetano De SANCTIS, la consultation avait lieu une fois par mois (le premier vendredi de chaque mois). L'équipe spécialisée du D.I.A.M.M. était alors conduite par le Docteur Birama SECK du CHU Fann.

Le 26 juillet 1989, le centre a été confié officiellement à l'Ordre des Frères Hospitaliers de Saint Jean de Dieu. En 1995, pour répondre à l'augmentation du nombre de malades mentaux devant accéder aux soins du centre, et à cause de la vétusté des locaux, le centre de santé mentale « DALAL XHEL » actuel a été construit à la place du centre de 10<sup>ème</sup> sur un style de village africain. A son ouverture, le centre comprenait deux pavillons d'hospitalisation avec 22 lits essentiellement réservés aux hommes. Actuellement, il a une capacité de 46 lits.

## **I.2. – PRESENTATION DU CENTRE**

Le centre de santé mentale « DALAL XHEL » comprend trois bâtiments centraux d'hébergement, un bâtiment abritant la Pharmacie, une salle de soins, trois salles de consultations externes et une salle des archives. Un autre bâtiment

est réservé à l'administration, à une salle de documentation, et à la salle de conférences et au bureau du Directeur du centre.

Au centre de la cour, se trouve une case servant aux distractions, aux causeries et au repos des malades. A gauche, les salles d'hébergement des femmes portant le nom de Saint Benoît MENNIE sont accolées à la salle d'Ergothérapie. A droite, les salles d'hébergement des hommes portent les noms de Saint Jean de Dieu et Notre Dame. Derrière ces bâtiments, des cases au nombre de six servent également à l'hébergement des hommes. Au fond de la cour, à gauche, il y a la cuisine et le réfectoire qui portent le nom de Sainte Marthe et à droite, la lingerie et la buanderie avec pour nom Sainte Monique.

### **I.3. – L'ORGANISATION DU CENTRE**

Le centre de santé mentale « DALAL XHEL » est sous la direction des Frères de l'Ordre de Saint Jean de Dieu qui ont pour mission, le plus grand développement de leurs malades. Cet Ordre de Frères gère également à Thiès, l'hôpital Saint Jean De Dieu. Le centre DALAL XHEL est sous la tutelle de la curie de la délégation générale Saint Benoît MENNIE. La direction du centre est en relation avec une structure consultative déléguée dans le cadre du projet D.I.A.M.M. par les services psychiatriques du CHU de Fann. Elle organise les lundi, mercredi et vendredi des consultations psychiatriques externes. Lors de ces séances de consultation, les malades peuvent être hospitalisés. Ils sont pris en charge par des traitements médicaux et peuvent participer à des ateliers de psychothérapie de groupe en ergothérapie. L'équipe soignante du centre leur rend visite tous les mardis.

La Pharmacie du centre assure la dispensation de médicaments aux malades hospitalisés et aux malades traités à titre externe.

#### **I.3.1. – Consultations externes**

Le malade qui arrive au centre se dirige d'abord vers le dispensaire pour y prendre un jeton portant le numéro de son ordre d'arrivée. Il se rend ensuite à la

direction pour être programmé dans les consultations du jour après le versement d'une somme de 1000 FCFA. Un ticket portant le timbre du centre lui est remis. Il retourne au dispensaire où une fiche est établie pour les nouveaux arrivants. Pour les anciens malades, cette fiche est sortie des archives à chaque rendez-vous. Après l'établissement de cette fiche qui retrace la biographie du malade, celui-ci attend son tour pour la consultation.

### **I.3.2. – Dispensation des médicaments aux malades consultés externes**

Les médicaments de la pharmacie ne sont dispensés qu'aux malades consultés du centre. Après la consultation, le malade reçoit une ordonnance qu'il va présenter à un agent de la salle des soins. Celui-ci, après avoir déterminé le coût des produits prescrits et disponibles dans la pharmacie, vérifie si le patient est en mesure de payer le prix annoncé. Le coût des médicaments est généralement subventionné par des organismes donateurs.

### **I.3.3. – Dispensation des médicaments aux malades hospitalisés**

La prise des médicaments se fait généralement aux heures de repas. Les aide-soignants préparent pour chaque malade la dose de médicament à prendre. S'il s'agit d'infection ou de médicaments à prendre hors des heures de repas, l'équipe soignante se rend dans les chambres des malades ou donne rendez-vous au malade à la salle de soins. Le coût global des médicaments administrés lors de l'hospitalisation est inclus dans les frais d'hospitalisation. Cependant, il arrive que la pharmacie du centre ne dispose pas des produits prescrits pour les malades, dans ce cas, le malade s'en approvisionnera dans les officines de pharmacie.

## **I.4. – APPROVISIONNEMENT DE LA PHARMACIE**

La principale source d'approvisionnement de la pharmacie du centre est constituée par des dons provenant d'organismes caritatifs ou de particuliers. Ces dons passent par une structure en relation avec les hôpitaux de l'Ordre de Saint Jean de Dieu et parviennent au centre au rythme de deux livraisons par an. Ils proviennent d'Espagne.

Les autres fournisseurs sont la pharmacie nationale d'approvisionnement (P.N.A.) et les officines de pharmacie. Ces dernières sont sollicitées dans le cas de rupture de stock. Les médicaments provenant de la P.N.A. passe toujours par l'hôpital Saint Jean de Dieu de Thiès.

Ainsi, les principales classes thérapeutiques dans le stock de la pharmacie du centre sont les suivantes : les antidépresseurs, les tranquillisants et anxiolytiques, les neuroleptiques, les hypnotiques, les normothymiques et psycho-stimulants, les antiparkinsoniens, les analgésiques et antalgiques, les médicaments du système cardiovasculaire, les antibiotiques et les médicaments des troubles digestifs.

## **II – MATERIEL ET METHODE**

### **II.1. - MATERIEL**

Aussi bien pour l'étude prospective que pour l'étude rétrospective, nous avons eu à consulter :

- les fiches des malades ;
- les dossiers des malades ;
- les registres de vente des médicaments ;

- les doubles des ordonnances prescrites aux malades.

Dans le cas de l'étude prospective, nous avons participé aux consultations des malades et eu des entretiens pour chaque malade consulté avec le médecin consultant.

### ► *Les fiches des malades*

Pour tout malade venant se faire consulter pour la première fois au centre, il est établi une fiche portant un numéro. Elle donne les indications suivantes : nom et prénoms, âge, sexe, ethnie, religion, adresse, profession, nationalité, la date de la première consultation au centre, les nom et prénoms des parents et des accompagnants, la situation matrimoniale et la biographie du malade. On peut également relever de cette fiche, les antécédents personnels et familiaux du malade, les résultats des examens médicaux (électro-encéphalogramme et examens somatiques), le pouls, le poids, la tension artérielle et éventuellement, les appareils médicaux (appareils auditifs, verres correcteurs, etc..). Ces fiches sont conservées dans les archives par ordre numérique. Pour les malades qui ont déjà été hospitalisés au centre, les fiches sont placées dans les dossiers des malades.

### ► *Les dossiers des malades*

Ils ne sont établis que pour les malades hospitalisés. Ils sont placés dans des chemises portant les nom et prénoms du malade, le numéro du dossier, le pavillon, la chambre et le numéro du lit d'hospitalisation. Le dossier comprend :

- la feuille des paramètres biologiques : tension artérielle, pouls et température relevés journalièrement chaque matin ;
- la fiche du malade ;

- la feuille d'observations cliniques qui mentionne la date d'hospitalisation, les jours de consultation du malade, les conditions d'hospitalisation au centre, l'histoire de la maladie, les hypothèses de diagnostic et les traitements médicaux prescrits. Cette feuille retrace également la biographie du malade.

### ► ***Registre de vente des médicaments***

Les documents permettent de contrôler l'achat des médicaments prescrits par les malades au centre. Il est mentionné sur ce registre les nom et prénoms du malade, les désignations des produits achetés, les quantités délivrés, le prix des médicaments et la date de délivrance des médicaments.

### ► ***Les doubles des ordonnances prescrites aux malades***

Ils indiquent :

- tous les médicaments prescrits y compris ceux qui ne sont pas disponibles à la pharmacie et leurs posologies respectives ;
- la date de la prescription ;
- le nom du prescripteur

## **II.2. - METHODE**

Nous avons mené deux études distinctes :

- une étude rétrospective ;
- une étude prospective.

### **II.2.1. – L'étude rétrospective**

Elle a porté sur la période allant de Janvier à Juin 2001. Elle a pu se faire grâce aux archives du centre qui permettent de distinguer les hospitalisés des consultés externes. Les hospitalisés disposent de dossiers et les consultés externes de fiches.

Chaque dossier et fiche a été lu et les médicaments prescrits ainsi que leurs motifs de prescription ont été notés. Il a été noté également les médicaments

dispensés par la pharmacie du centre. Les médicaments figurant dans les dossiers et fiches et qui ont été délivrés par la pharmacie du centre ont été retrouvés dans les registres de vente des médicaments. Il a été noté aussi les médicaments prescrits mais non disponibles à la pharmacie.

### **II.2.2. – L'étude prospective**

Pendant toute la période de l'étude du 16/08/2001 au 14/09/2001, nous avons participé à un maximum de consultations (hospitalisés et consultés externes). Nous avons noté tous les médicaments prescrits en rapport avec la santé et toutes les informations sur les pathologies mentales présentées par les patients tels que les motifs de consultation, l'histoire des maladies, les antécédents des malades, les hypothèses de diagnostic des consultants.

Après les consultations, nous avons eu des entretiens avec le médecin consultant à qui nous avons posé des questions pour comprendre le choix des molécules et des posologies.

## **III – RESULTATS**

### **III.1. – ETUDE RETROSPECTIVE**

#### **III.1.1. – Médicaments prescrits en rapport avec la santé mentale dans la période allant de janvier à juin 2001**

Le recensement a porté sur 216 dossiers de malades hospitalisés et sur 403 fiches de malades externes. Les tableaux IX et X présentent respectivement les

médicaments des malades hospitalisés et ceux des malades externes. Ces tableaux précisent pour ces médicaments, les classes thérapeutiques, le nombre de fois qu'ils ont été prescrits et leurs utilisations par rapport à l'ensemble de la prescription médicale.

Etant donné la spécialité du centre, l'essentiel des médicaments qui y sont prescrits sont des psychotropes. Les classes thérapeutiques sont les neuroleptiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques mineurs (benzodiazépines et carbamates), les tranquillisants, les antiépileptiques, les antimigraineux et les normothymiques et psychostimulants. D'autres médicaments sont prescrits pour diminuer les effets secondaires ; il s'agit des antiparkinsoniens.

Des médicaments de médecine générale font également l'objet de prescription. Ce sont surtout des antibiotiques, des antipaludiques et des médicaments des troubles digestifs. Ils ont été prescrits pour des pathologiques que des malades mentaux ont présenté parallèlement à leurs troubles mentaux.

**Tableau IX : Prescriptions chez les malades hospitalisés durant la période allant de Janvier à Juin 2001 : Classes thérapeutiques, nombre de fois prescrites et pourcentage**

| <b>Classes thérapeutiques</b>                        | <b>Nombre de fois prescrites</b> | <b>Pourcentage d'utilisation (%)</b> |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| Neuroleptiques                                       | 1591                             | 58,62                                |
| Antidépresseurs                                      | 49                               | 1,81                                 |
| Tranquillisants et anxiolytiques                     | 381                              | 14,04                                |
| Hypnotiques  | 276                              | 10,17                                |
| Antiépileptiques                                     | 129                              | 4,75                                 |
| Antiparkinsoniens                                    | 280                              | 10,32                                |
| Antimigraineux et médicaments des troubles mnésiques | 8                                | 0,29                                 |
| <b>Total</b>   | <b>2714</b>                      | <b>100</b>                           |

**Tableau X : Prescriptions chez les malades externes durant la période allant de Janvier à Juin 2001 : Classes thérapeutiques,**

### **nombre de fois prescrites et pourcentage**

| <b>Classes thérapeutiques</b>                        | <b>Nombre de fois prescrites</b> | <b>Pourcentage d'utilisation (%)</b> |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| Neuroleptiques                                       | 602                              | 35,84                                |
| Antidépresseurs                                      | 120                              | 7,14                                 |
| Tranquillisants et anxiolytiques                     | 197                              | 11,73                                |
| Hypnotiques  | 202                              | 12,02                                |
| Antiépileptiques                                     | 280                              | 16,67                                |
| Antiparkinsoniens                                    | 181                              | 10,77                                |
| Antimigraineux et médicaments des troubles mnésiques | 98                               | 5,83                                 |
| <b>Total</b>   | <b>1680</b>                      | <b>100</b>                           |

#### **III.1.2. – Neuroleptiques prescrits dans la période allant de janvier à juin 2001**

Les tableaux XI et XII donnent respectivement pour les malades hospitalisés et pour les malades externes du centre les dénominations communes internationales des neuroleptiques prescrits, le nombre de fois qu'ils ont été prescrits et leur pourcentage d'utilisation par rapport à l'ensemble de la prescription des neuroleptiques.

**Tableau XI : Prescriptions des neuroleptiques chez les malades hospitalisés dans la période allant de Janvier à Juin 2001**

| D.C.I. des neuroleptiques prescrits | Nombre de fois prescrites | Pourcentage d'utilisation (%) |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Halopéridol                         | 711                       | 44,69                         |
| Chlorpromazine                      | 511                       | 32,12                         |
| Lévopromazine                       | 97                        | 6,10                          |
| Thioridazine                        | 90                        | 5,66                          |
| Décanoate de fluphenazine           | 131                       | 8,23                          |
| Tiapride                            | 3                         | 0,19                          |
| Sulpiride                           | 20                        | 1,26                          |
| Amisulpiride                        | 5                         | 0,31                          |
| Risperdone                          | 13                        | 0,82                          |
| Cyamémazine                         | 9                         | 0,56                          |
| Pipothiazine                        | 1                         | 0,06                          |
| <b>Total</b>                        | <b>1591</b>               | <b>100</b>                    |

**Tableau XII : Prescriptions des neuroleptiques chez les malades externes dans la période allant de Janvier à Juin 2001**

| D.C.I. des neuroleptiques prescrits | Nombre de fois prescrites | Pourcentage d'utilisation (%) |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|                                     |                           |                               |

|                           |            |            |
|---------------------------|------------|------------|
| Halopéridol               | 225        | 37,37      |
| Chlorpromazine            | 135        | 22,42      |
| Lévopromazine             | 31         | 5,15       |
| Thioridazine              | 121        | 20,10      |
| Décanoate de fluphenazine | 28         | 4,65       |
| Tiapride                  | 29         | 4,82       |
| Sulpiride                 | 10         | 1,66       |
| Amisulpiride              | 14         | 2,33       |
| Risperdone                | 1          | 0,17       |
| Cyamémazine               | 8          | 1,33       |
| <b>Total</b>              | <b>602</b> | <b>100</b> |

**N.B.** : Il n'y a pas de prescription de Pipothiazine.

### III.2. – ETUDE PROSPECTIVE

#### III.2.1. – Consultations externes

Durant la période du 16 Août 2001 au 14 Septembre 2001, nous avons assisté à 75 consultations externes. Les données recueillies sont présentées dans les tableaux XIII et XIV.

Le tableau XIII présente les classes thérapeutiques des médicaments prescrits lors de ces consultations, le nombre de fois qu'ils ont été prescrits et leur pourcentages respectifs d'utilisation par rapport à l'ensemble de ces médicaments prescrits.

Le tableau XIV présente les neuroleptiques prescrits et leurs proportions dans la prescription médicale des neuroleptiques.

**Tableau XIII : Prescription dans la période du 16/08/01 au 14/09/2001 chez 75 malades consultés externes**

| Classes thérapeutiques                               | Nombre de fois prescrites | Pourcentage d'utilisation (%) |
|--|---------------------------|-------------------------------|
| Neuroleptiques                                       | 41                        | 41,42                         |
| Antidépresseurs                                      | 18                        | 18,18                         |
| Tranquillisants et anxiolytiques                     | 18                        | 18,18                         |
| Hypnotiques  | 1                         | 1,01                          |
| Antiépileptiques                                     | 13                        | 13,13                         |
| Antiparkinsoniens                                    | 3                         | 5,05                          |
| Antimigraineux et médicaments des troubles mnésiques | 5                         | 3,03                          |
| <b>Total</b>   | <b>99</b>                 | <b>100</b>                    |

**Tableau XIV : Neuroleptiques prescrits lors de 75 consultations externes dans la période du 16/08/2001 au 14/09/2001**

| Neuroleptiques (D.C.I.) | Nombre de fois prescrites | Pourcentage d'utilisation (%) |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Chlorpromazine          | 5                         | 12,20                         |

|                           |           |            |
|---------------------------|-----------|------------|
| Halopéridol               | 3         | 7,32       |
| Thioridazine              | 12        | 29,27      |
| Penfluridol               | 6         | 14,63      |
| Tiapride                  | 9         | 21,95      |
| Décanoate de fluphenazine | 6         | 14,63      |
| <b>Total</b>              | <b>41</b> | <b>100</b> |

### **III.2.2. – Consultations internes (malades hospitalisés)**

Durant la période du 16 Août 2001 au 14 Septembre 2001, nous avons suivi les traitements de 27 malades hospitalisés. Les visites ont eu lieu tous les mardis. Elles ont été assurés par l'équipe médicale du centre. Nous avons participé à ces visites et avons examiné les dossiers de chaque malade. Les données enregistrées sont présentées dans les tableaux XV et XVI.

**Tableau XV : Prescription dans la période du 16/08/01 au 14/09/2001 chez les malades consultés internes (malades hospitalisés)**

| <b>Classes thérapeutiques</b>                        | <b>Nombre de fois prescrites</b> | <b>Pourcentage d'utilisation (%)</b> |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| Neuroleptiques                                       | 78                               | 71,55                                |
| Tranquillisants et anxiolytiques                     | 9                                | 8,26                                 |
| Hypnotiques  | 8                                | 7,34                                 |
| Antiépileptiques                                     | 3                                | 2,75                                 |
| Antiparkinsoniens                                    | 9                                | 8,26                                 |
| Antimigraineux et médicaments des troubles mnésiques | 2                                | 1,84                                 |
| <b>Total</b>   | <b>109</b>                       | <b>100</b>                           |

**Tableau XVI : Neuroleptiques prescrits chez les malades hospitalisés dans la période du 16/08/2001 au 14/09/2001**

| <b>Neuroleptiques<br/>(D.C.I.)</b> | <b>Nombre de fois<br/>prescrites</b> | <b>Pourcentage<br/>d'utilisation (%)</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Chlorpromazine                     | 36                                   | 46,16                                    |
| Halopéridol                        | 26                                   | 33,33                                    |
| Thioridazine                       | 1                                    | 1,28                                     |
| Lévopromazine                      | 1                                    | 1,28                                     |
| Penfluridol                        | 9                                    | 11,54                                    |
| Tiapride                           | 2                                    | 2,56                                     |
| Sulpiride                          | 3                                    | 3,85                                     |
| <b>Total</b>                       | <b>78</b>                            | <b>100</b>                               |

## **IV – DISCUSSION**

### **IV.1. – ETUDE RETROSPECTIVE**

Le premier constat est la forte prescription des neuroleptiques : 58,62 % chez les malades hospitalisés et 35,49 % chez les malades externes (tableaux IX et X).

Les tranquillisants et anxiolytiques occupent la seconde place chez les malades hospitalisés avec 14,04 %. Chez les malades externes, les tranquillisants et anxiolytiques occupent la quatrième place avec 11,73 % après les anti-épileptiques et les hypnotiques qui représentent respectivement 16,67 % et 12,02 %. Les antiparkinsoniens ne sont pas négligés car ils occupent la troisième place chez les malades hospitalisés avec 10,32 % et la cinquième place chez les malades externes avec 10,77 %. Il faut également relever la présence importante des hypnotiques avec 10,17 % chez les malades hospitalisés et 12,02 % chez les malades externes. Par ailleurs, nous pouvons noter la place des antiépileptiques chez les malades externes (16,67 %) et chez les malades hospitalisés (4,75 %). Les dernières places sont occupées par les antidépresseurs, les antimigraineux et médicaments des troubles de la mémoire qui représentent respectivement chez les malades hospitalisés 1,81 % et 0,29 % et chez les malades externes 7,14 % et 5,83 %.

Pour expliquer ces résultats, nous nous sommes référés tout d'abord au rapport annuel 2000 du Centre. Ce document montre que chez les malades hospitalisés tout comme chez les malades externes, les psychoses représentent plus de 95 % des motifs de consultation. D'où la prévalence des neuroleptiques qui monopolisent presque la prescription. En outre, l'implication des neuroleptiques en association avec d'autres classes thérapeutiques dans le traitement d'affections où ils ne sont pas nécessairement indiqués : épilepsie, dépression et alcoolisme, renforce l'explication du fort taux de prescriptions des neuroleptiques.

En fait, les neuroleptiques sont utilisés dans tous les cas de pathologies mentales. Leur prévalence chez les malades hospitalisés et chez les malades externes est liée également aux exigences des traitements neuroleptiques qui s'opposent à un arrêt brutal du traitement. Ainsi, les traitements sont non seulement de longue durée mais même en cas d'arrêt d'un produit, il doit être suppléé par un autre neuroleptique.

Enfin, nous pouvons également évoquer les associations fréquentes de neuroleptiques dans le traitement de certaines psychoses, pour expliquer leur fréquence d'utilisation.

Même la forte prescription des antiparkinsoniens peut expliquer celle des neuroleptiques. En effet, l'utilisation d'antiparkinsoniens chez les malades traités aux neuroleptiques est nécessaire pour la réduction des effets secondaires pseudoparkinsoniens.

La prescription élevée des tranquillisants et anxiolytiques relève de leur association avec les neuroleptiques fréquemment exploitée dans le traitement des psychoses en général par certains prescripteurs. Rappelons qu'il s'agit de deux classes thérapeutiques appartenant à la grande famille des anxiolytiques et très souvent les prescripteurs potentialisent les effets des seconds par les premiers.

Les taux élevés des neuroleptiques dans la prescription médicale du centre cachent de forts contrastes entre les dérivés prescrits. Les tableaux XI et XII montrent la prédominance de l'halopéridol dans la prescription des neuroleptiques chez les malades hospitalisés (44,69 %) et chez les malades externes (37,37 %). La seconde place est occupée par les dérivés phénothiaziniques avec en tête de file, la chlorpromazine : 32,12 % chez les malades hospitalisés et 22,42 % chez les malades externes.

Chez les malades externes, la thioridazine vient occuper la troisième place avec 20,10 %. Nous pouvons également noter le faible recours que les prescripteurs ont des neuroleptiques retards. En effet, le décanoate de fluphenazine qui est le seul dérivé prescrit dans ce groupe présente les faibles taux de 8,32 % chez les malades hospitalisés et 4,65 % chez les malades externes. Le tiapride et le sulpiride demeurent faiblement utilisés chez les malades hospitalisés (respectivement 0,18 % et 1,26 %) et chez les malades externes (4,82 % et 1,66 %).

La prédominance de l'halopéridol et de la chlorpromazine dans la prescription des neuroleptiques peut s'expliquer par le fait qu'ils sont des neuroleptiques

classiques, de durée d'action courte et d'utilisation facile mais aussi parce qu'ils sont très actifs sur la plupart des cas d'agitation et d'anxiété présentées par les malades mentaux. Ainsi, ils sont bien appréciés par les prescripteurs chez les malades externes mais surtout chez les malades hospitalisés ; cela est lié à la gravité de la symptomatologie présentée. Malgré sa toxicité, la thioridazine est très utilisée en particulier chez les malades externes. Cela peut être lié à la fréquence des psychoses ne nécessitant pas une forte action sédative telle que la psychose infantile où elle est très utilisée. La faible sollicitation des neuroleptiques retardés est due aussi à la crainte d'une longue action sédative sur les malades. Les prescripteurs préfèrent utiliser les neuroleptiques de durée d'action courte pour contrôler leurs malades.

#### **IV.2. – ETUDE PROSPECTIVE**

D'emblée, nous pouvons constater que l'étude prospective vient confirmer la première place qu'occupent les neuroleptiques dans la prescription médicale du Centre : 41,42 % contre 18,18 % pour les antidépresseurs, les tranquillisants et anxiolytiques qui viennent en seconde position chez les malades externes et 71,55% chez les malades hospitalisés.

Notons l'absence d'antidépresseurs dans la prescription chez les malades hospitalisés dans la période du 16 Août 2001 au 14 septembre 2001 (tableau XV). Les tranquillisants et anxiolytiques occupent toujours la seconde position chez les malades hospitalisés avec 8,28 %. Par ailleurs, nous pouvons remarquer que les antiparkinsoniens et les hypnotiques sont beaucoup plus sollicités chez les malades hospitalisés que chez les malades externes. Cependant, ces résultats ne confirment pas ceux de l'étude rétrospective qui montrent que les antiparkinsoniens et les hypnotiques sont presque autant utilisés chez les malades hospitalisés que chez les malades externes.

Les antiépileptiques sont plus souvent utilisés chez les malades externes (13,13 %) que chez les malades hospitalisés (2,75 %). De même, les

antimigraineux et médicaments des troubles de la mémoire sont plus retrouvés chez les malades externes : 5,05 % contre 1,84 % chez les malades hospitalisés.

Au regard de ces résultats, nous pouvons dire que les neuroleptiques sont indéniablement les médicaments les plus utilisés au Centre. Ils constituent la base de la thérapie des malades mentaux. Nous pouvons remarquer que cette utilisation est plus élevée chez les malades hospitalisés que chez les malades externes comme l'a montré l'étude rétrospective. Cela peut s'expliquer par le fait que la plupart des cas de psychose sont hospitalisés (rapport annuel 2000 du Centre) mais aussi par la nécessité de maîtriser les états d'agitation et d'anxiété fréquemment rencontrés chez les malades hospitalisés.

L'étude prospective confirme par ailleurs la seconde position des tranquillisants et anxiolytiques dans la prescription médicale du centre. En effet, la prescription de cette classe thérapeutique obéit à la même dynamique que celle des neuroleptiques du fait de leur action anxiolytique.

La prescription des antiparkinsoniens est également confirmée chez les malades hospitalisés, l'utilisation des antiparkinsoniens étant de fait étroitement liée à celle des neuroleptiques et plus nécessaire chez les malades traités avec de fortes doses de neuroleptiques.

Les hypnotiques sont fréquemment prescrits chez les malades hospitalisés en complément des traitements neuroleptiques d'où ce taux de 7,34 % chez les malades hospitalisés, ce qui confirme les résultats de l'étude rétrospective.

L'utilisation des antiépileptiques reste toujours faible chez les malades hospitalisés et assez élevée chez les malades externes. En effet, le rapport annuel 2000 du Centre montre que l'épilepsie constitue la seconde pathologie mentale diagnostiquée chez les nouveaux consultants et que ces malades sont le plus souvent traités à titre externe. De même, les antimigraineux et médicaments des troubles de la mémoire sont faiblement sollicités chez les malades hospitalisés : la migraine et les troubles de mémoire étant plutôt traités à titre externe.

L'absence d'antidépresseurs dans la prescription à cette période chez les malades hospitalisés vient confirmer leur faible taux chez les malades hospitalisés dans l'étude rétrospective. Cette classe thérapeutique est plus sollicitée chez les malades externes avec un taux de 18,18 % qui, d'une façon globale, rejoint le taux de 7,14 % de l'étude rétrospective.

Malgré le maintien de la première place des neuroleptiques dans la prescription médicale du Centre, des variations sont observées au niveau des dérivés prescrits. Chez les malades externes, la chlorpromazine et l'halopéridol sont relégués respectivement à la quatrième et cinquième place avec 12,20 % et 7,32 % (tableau XIV). Alors que chez les malades hospitalisés, ces deux dérivés demeurent toujours en tête dans la prescription des neuroleptiques avec 46,16 % pour la chlorpromazine et 33,33 % pour l'halopéridol (tableau XVI). Notons par ailleurs la troisième place occupée par les neuroleptiques retards : le penfluridol et le décanoate de fluphénazine avec 14,63 % chez les malades externes (tableau XIV).

Chez les malades externes, signalons la forte présence du tiapride qui occupe la seconde place avec 21,95 % et la première place occupée par la thioridazine avec 29,27 % (tableau XIV).

Chez les malades hospitalisés, le seul neuroleptique retard utilisé est en troisième place avec 11,54 % (tableau XVI). Le sulpiride réapparaît avec un faible taux d'utilisation de 3,85 % mais il précède le tiapride, la thioridazine et la lévopromazine qui étaient plus utilisés dans l'étude rétrospective.

La première place occupée par l'halopéridol et la chlorpromazine dans la prescription des neuroleptiques mises en évidence dans l'étude rétrospective ne sont pas confirmées par l'étude prospective. Nous remarquons un délaissement de ces dérivés au profit des neuroleptiques retards dans l'étude prospective chez les malades externes. La raison que nous pouvons évoquer pour expliquer cette tendance est la mauvaise compliance aux traitements neuroleptiques constatée avec certains malades. En effet, l'utilisation des neuroleptiques retards offre l'avantage

de réduire les nombres de prises de médicaments à une à deux par mois pour le décanoate de fluphénazine et à une par semaine pour le penfluridol. Elle permet aussi de maîtriser pour de longue période ces malades qui refusent de prendre journalièrement leur dose de médicament ou qui ne respectent pas leur rendez-vous de consultation au Centre.

L'étude prospective confirme cependant la forte sollicitation de la thioridazine chez les malades externes et sa faible utilisation chez les malades hospitalisés. La psychose infantile ou la thioridazine est très prescrite et est rarement un motif d'hospitalisation d'où ce faible taux de 1,28 % qui confirme les résultats de l'étude rétrospective (tableaux XI et XVI).

L'utilisation du tiapride demeure plus élevée chez les malades externes ; le tiapride étant le plus souvent utilisé dans le traitement de la démence qui est surtout traitée à titre externe.

Le sulpiride est toujours faiblement utilisé. En effet, ce dérivé est très souvent sollicité en remplacement d'un autre neuroleptique. Ceci est probablement dû à sa faible efficacité contre les états d'agitation et d'anxiété.

La lévopromazine, quant à elle, est devenue faiblement utilisée. Sa ressemblance avec la chlorpromazine et son coût rendent son utilisation moindre par rapport à cette dernière.





# ***CONCLUSION***

La thérapie de la maladie mentale a pris une vive allure avec la découverte de la chlorpromazine. Suite à cette dernière, de nombreux psychotropes ont vu le jour. L'action antipsychotique de la chlorpromazine a beaucoup contribué à démystifier la pathologie mentale et poser les jalons de perfectionnement de la psychothérapie.

qui est devenue objective. Les multiples dérivés neuroleptiques qui ont été mis au point sont regroupés dans des classifications dont celle de DENIKER et GINESTET qui étale les neuroleptiques entre un pôle sédatif et un pôle déshinibiteur tout en donnant leurs effets secondaires, paraît aujourd’hui la plus importante.

Les médicaments antipsychotiques donnent en général, de nombreux métabolites qui, pour de nombreux dérivés présentent une activité pharmacologique pouvant être antipsychotiques. Le métabolisme des neuroleptiques se fait généralement au niveau du foie. Pour certains dérivés, il est court tandis que pour d’autres, il est long et ceci perdure la durée d’action de ces neuroleptiques.

Cependant, il existe des neuroleptiques qui sont de longue durée d’action du fait de leur libération lente dans l’organisme qui suit l’hydrolyse de leur fonction ester. L’action des neuroleptiques a pour principe leur antagonisme dopaminergique ; le jeu entre neuroleptiques et récepteurs dopaminergiques donne une multitude de type d’effets dont les effets antimaniaques, antidépresseurs et anxiolytiques ont beaucoup séduit les pratiquants en psychothérapie.

Par ailleurs, les neuroleptiques sont par ce jeu, soit antipsychotique réducteur, soit antipsychotique déshinibiteur. Ils sont différentes affinités pour les systèmes dopaminergiques.

Leur propriété antipsychotique est attribuée à leur action sur le système limbique et leurs effets secondaires relèvent de leurs actions sur les autres systèmes dopaminergiques. Cependant, les neuroleptiques ont également d’autres actions sur les autres systèmes nerveux de l’organisme. Ces actions sont responsables d’autres effets secondaires.



**1. AJURIAGUERRA D.D.-**

Manuel de psychiatrie de l'enfant.  
Edition Masson et Cie, Paris, 1970 : 1023 p.

**2. BOWIN M., PUECH A.J., LACOMBLEZ L.-**

Les neuroleptiques, médicaments en neurologie et psychiatrie.  
Edition Masson, Paris, 1990 : 173 p.

**3. BUSTANY P., CHAUMET-RIFFAUD Ph. D.-**

Internat nouveau programme.  
Pharmacologie, Tome XVII, Editions Thoiry : Heures de France, Paris,  
1993 : 282 p.

**4. COHEN.-**

Les neuroleptiques, médicaments en neurologie et psychiatrie.  
Edition Masson, Paris, 1990 : 173 p.

