

LES TRANQUILISANTS MAJEURS (NEUROLEPTIQUES)

I- **Définition** : Psycholeptiques et thymoleptiques, sédatifs majeurs utilisés dans le TRT de la psychose (schizophrénie, paranoïa, autisme et psychose maniaco-dépressive).
 Σ positifs et Σ négatifs.

II- **Classification** :

- **Selon la structure chimique**

A-1 Neuroleptiques de 1^{ère} génération (Typiques) : action sur les Σ positifs, +++ effets secondaires

1) Phénothiazines : structure homogène tricyclique : **Chlorpromazine** (Largactil®), **Levomépromazine** (Nozinon®).

2)- Thioxanthènes : Structure tricyclique de type phénothiazine où l'azote est remplacé par un carbone. **Flupentixol** (Fluanxol®), **Zuclopenthixol** (Clopixol®)

3)- Butyrophénones : dérivés de l'amino-4 fluorobutyrophénone **Halopéridol** (Haldol®), **Dropéridol** (Droleptan®).

4)- Benzamides : possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présentent en ortho un groupe méthoxy. **Métoclopramide** (Primpéran®), **Sulpiride**

A-2 Neuroleptiques de 2^e génération (Atypiques) : action sur les Σ négatifs. Peu d'effets secondaires.

1)- Dibenzodiazépines: (Clozapine, Olanzapine et Quétiapine)

2)- Benzisoxazoles (Risperidone) Structure bicyclique, apparentée aux butyrophénones

3)- Imidazolidinones : Sertindole®

A-3 Les neuroleptiques à action prolongée (NAP) : Modifiés sur leur structure de base à fin d'influencer leur pharmacocinétique, peuvent être administrés à de grands intervalles.

****Pro drogue** : libérant progressivement la molécule active après injection(IM) : groupe hydroxyle estérifié par un acide gras (**Haldol décanoate**)

****Substance contenue dans un polymère en S° aqueuse** : dégradé progressivement par hydratation (**Risperidone à action prolongée Risperdal Consta®**)

- **Selon les effets cliniques** : dépend du type des NL et de la dose

1- NL sédatifs à faible dose et antiproductifs à forte dose: **Lévomépromazine**

2- NL antidéficitaires à faible dose, antiproductifs à forte dose, sédatifs à très forte dose: **Sulpiride**

3- NL sédatifs et antiproductifs mais sans action antidéficitaire: **Halopéridol**

III- **Cinétique**

- **Absorption**

-V. **orale**: intestinale, variable, dépend de: Liposolubilité, fixation protéique dans la lumière intestinale et dégradation au niveau de l'IG.

-IM (en psychiatrie) : plus rapide, totale en 3à4h avec une biodisponibilité >90%

-IV : en anesthésiologie

- **Distribution**

-Fixation p.plasmatique variable, Vd : large 5-20L/Kg, diffusion dans tous les tissus

-Affinité au tissu adipeux +++ →stockage prolongé et relargage tardif

-Traversent la BHE, barrière placentaire et le lait maternel

- **Métabolisme**

- Métabolisme hépatique par **CYP450** +**effet de 1^{er} passage hépatique** + métabolisme **extra-hépatique (paroi intestinale)** entraîne une faible biodisponibilité
- Plusieurs voies de dégradation peuvent concerner une seule molécule: multitude de métabolites actifs, inactifs ou à l'origine d'effets indésirables.

- **Elimination**

- La demi-vie d'élimination est variable, mais en gle >24h
- Elimination rénale, accessoirement biliaire (existence d'un **cycle entérohépatique**)

IV- Mécanisme d'action pharmacologique :

Schizophrénie est due au dérèglement des taux de dopamine dans SNC

- excès au niveau de la voie mésolimbique = signes positifs
- déficits au niveau de la voie mésocorticale= signes négatifs.

a)- Antagonisme des R dopaminergiques : NLPG, NLSG →effets thérapeutiques et secondaires (conséquences sur les différentes voies dopaminergiques).

- **Voie mesolimbique** (action recherchée) : régulation de la vie émotionnelle et de la motivation.
- **Voie mesocorticale** : responsable de la planification et des mvts volontaires. Le blocage à ce niveau aggrave les symptômes négatifs (+++NLPG)
- **Voie nigrostriée** : contrôle des mvts. Le blocage à ce niveau entraîne un syndrome extrapyramidal, maladie de parkinson (+++NLPG)
- **Voie tuberoinfundibulaire** : Le blocage = hyperprolactinémie (++NLPG)

b)- Antagonisme des R serotoninergiques 5HT2 : (+++ NLSG)

- Diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les neuroleptiques, d'où une diminution des effets secondaires.

c)- Antagonisme des R cholinergiques (muscariniques) →Effets atropiniques (NLPG > NLSG)

- **Blocage des R périphériques** : effets atropiniques (sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation)
- **Blocage des R centraux** : troubles de l'attention (amnésie et sédation).

d)- Antagonisme des R α 1-adrénergiques

- Baisse de la tension artérielle (HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE), Sédation
- Effets secondaires sexuels (troubles de l'érection ou de l'éjaculation).

e)- Antagonisme R histaminiques

- Augmentation de l'appétit à l'origine d'une prise de poids et baisse de la vigilance

V- Effets secondaires

- Syndrome d'indifférence psychomotrice, Sédation et somnolence, Réactions anxieuses, Etats dépressifs, Confusions mentales (++)sujets âgés)
- Dyskinésies aiguës ou tardive (torticolis, plafonnement oculaire, protraction de la langue)
- ∑ extrapyramidal (pseudo- parkinsonien) : hypertonie, rigidité, tremblements.
- Akathisie aiguë ou tardive : incapacité de garder une position (++)NLPG)
- Constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale et lacrymale

- Hypotension orthostatique, tachycardie réflexe, trouble de la conduction cardiaque.
- Dysménorrhée, galactorrhée, aménorrhée gynécomastie impuissance
- Troubles métaboliques, photo toxicité, allergie et rétinopathies pigmentaires

- **Accidents rares et graves :**

****Agranulocytose :** +++ Clozapine : intérêt de la **surveillance** de la formule leucocytaire.

****Syndrome malin des neuroleptiques =** syndrome de mannequin. Rare 1% (même à dose thérapeutique) : Décès dans 25% des cas. Caractérisé par :

- Hyperthermie (40-42°C)
- Hypertonie, rhabdomyolyse (élévation des CPK), IRA
- Troubles de conscience et collapsus réfractaire

Conduite à tenir:

- Arrêt du TRT, administration de myorelaxant, réhydratation et refroidissement
- Administration de produits dopaminergiques (Levodopa et Bromocriptine), épuration extrarénale

V- Contre-indications

- Hypersensibilité à la molécule
- Maladie de Parkinson (NL incisifs)
- Glaucome à angle fermé (NL à activité anticholinergique)
- Personnes âgées

VI- Interactions

- Alcool : (majoration de l'effet sédatif des NL).
- Agonistes dopaminergiques (Lévodopa: antagonisme réciproque)
- **Clozapine** +Carbamazépine : risque de majoration des effets hématologiques graves.

VII- Toxicité aiguë : index thérapeutique bas

- **NLPG**

- coma
- **S^d extra pyramidal:** corrigé par les antiparkinsoniens (ARTANE®)
- dépression respiratoire
- syndrome malin des NL
- Troubles cardiaques : Allongement QT, extrasystole ventriculaire, torsades de pointes (Amisulpiride)
- Dystonie (torticolis, Hypertonie, dyskinésies faciales, diplopie,...) : **Métoclopramide**

- **NLSG :**

Clozapine : +++ Risque de leucopénie et agranulocytose en plus des effets sur le SNC (Somnolence, agitation, Sédation profonde ou coma), hypotonie, ataxie, tachycardie,

Olanzapine: Somnolence, vision floue, mydriase ; Σextrapyramidal, insuf respiratoire et hypotension

VIII- TRT : +++ symptomatique

IX Analyse :

Prélèvement : sang, urines, liquide de lavage gastrique,... →**Extraction alcaline**

Concentrations sanguines faibles (ne reflètent pas la gravité de l'intoxication)

1- Réactions colorimétriques : (nozinon violet, largactil rose)

Sur tube : parabenzoquinone et acide phosphorique, Forrest

Sur CCM : Forrest

2- Chromatographie liquide