

Médicament du système nerveux central

-Introduction:

Les médicaments du SNC comportent un grand nombre de famille thérapeutiques. ils sont destinés à influencer de manière sélective en soulageant notre douleur, atténuant la fièvre, induisant le sommeil ou l'éveil, et traitant un état anxieux ou un état manique, une dépression ou une schizophrénie, sans altérer la conscience. Leur utilisation fréquente entraîne une dépendance physique ou des effets toxiques qui peuvent aller jusqu'au surdosage mortel.

I-Classification des psychotropes selon Dealy et Deniker:

Psycholeptiques: Sédatifs psychiques, entraînant une baisse du psychisme et de l'activité mentale
Hypnotiques (sommifères), Tranquillisants (anxiolytiques) et Neuroleptiques (antipsychotiques)

Psychoanaleptiques: Stimulants psychiques

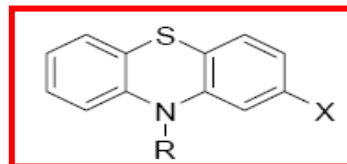
Antidépresseurs stimulant de l'humeur et les psychostimulants augmentant de la vigilance

Psychodysleptiques: Perturbateurs psychiques : hallucinogènes, stupéfiants...

II-Les neuroleptiques

1-Neuroleptiques de 1^{ère} génération (typiques):

A-Phénothiazines neuroleptiques



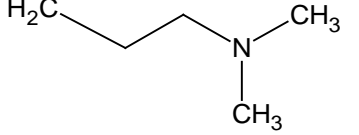
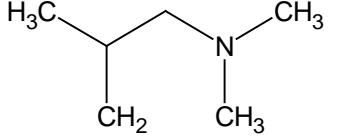
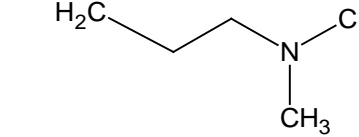
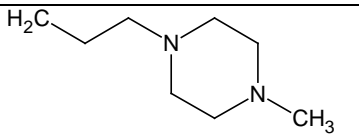
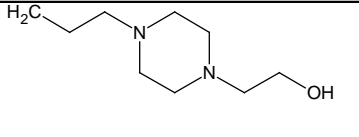
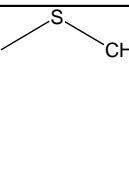
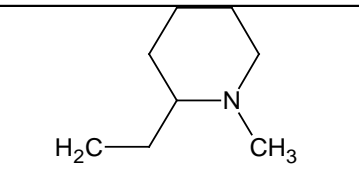
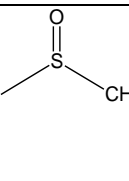
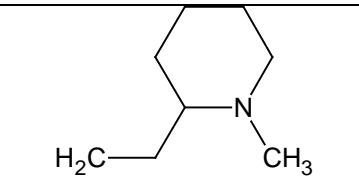
-R : chaîne presque toujours du type « **δ-diéthylaminopropyle** » comportant soit un « **cycle pipérazine** » soit « **un cycle pipéridine** »

-noyau comportant le plus souvent « **un substituant (x)** » en 2 de nature très variable.

1)-Les principaux représentants:

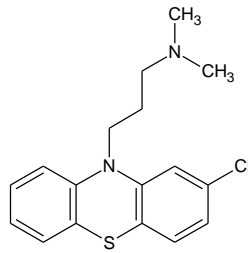
Selon la nature des radicaux R on distingue :

- phénothiazines à chaîne linéaire
- phénothiazines à chaîne pipéridiné
- phénothiazines à chaîne pipérazinée

X (en 2)	Chaîne latérale (en 10)	DCI	Spécialité
1-Phénothiazines neuroleptiques aliphatiques			
—Cl		Chlorpromazine	Largactil
OCH ₃		levomepromazine	Nozinan
H		Alimemazine	Théralène
2- Phénothiazines neuroleptiques à chaîne pipérazinée			
—Cl		Prochlorperazine	Tementil
CF ₃		Fluphenazine	Moditen
3-Phénothiazines neuroleptiques à chaîne pipéridinée			
		Thioridazine	Melleril
		Mesoridazine	Serentil

2)-chef de fil des neuroleptiques:

- Chlorpromazine (largactil*)



2-chloro-10-dimethylaminopropylphénothiazine

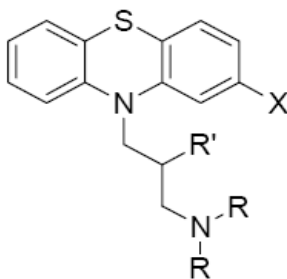
Chlorpromazine (D.C)

3)-Activité des neuroleptiques:

On admet que l'activité augmente lorsque l'on passe des composés aliphatiques (chlorpromazine) aux composés pipéridiniques (Thioridazine) puis aux pipéraziniques (fluphénazine).

4)-Relation structure-activité:

-Modification sur la chaîne latérale:



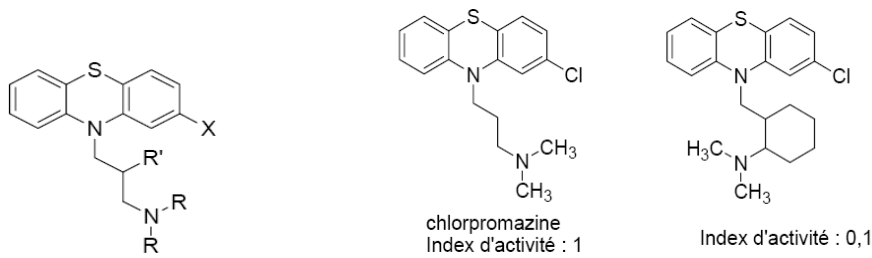
Structure générale des neuroleptiques

Sur la chaîne latérale: R' peut être différent de H:

-Lorsque R' est un hydrogène, les produits ont une bonne activité neuroleptique

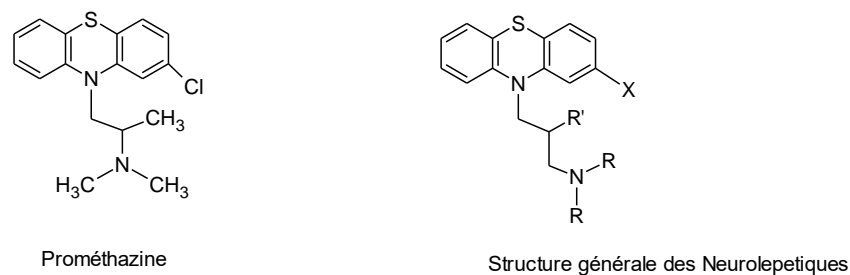
-Si un groupe méthyle est présent, l'activité est variable et fréquemment l'activité antihistaminique et antiprurigineuse augmente.

-Lorsque R' est encombrant : un phényl par exemple, l'activité diminue fortement, de même si l'on bloque la chaîne latérale dans un cycle aliphatique :



-L'introduction du méthyle sur la chaîne a pour conséquence la création d'un carbone asymétrique ; les isomères lévogyres sont plus actifs que les isomères dextrogyres.

-Enfin, 3 carbones séparant les deux atomes d'azote sont nécessaires. Si la chaîne est raccourcie à deux carbones, les produits ont alors une activité antihistaminique exemple : prométhazine.



-Modification au niveau du noyau phénothiazine:

-Ce noyau est substitué en position 2 pour avoir une activité neuroleptique. Une substitution en d'autres positions diminue fortement ou abolit cette activité.

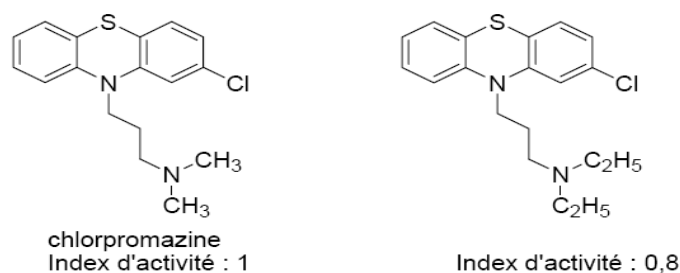
-On admet:

- Qu'un substituant électro-attracteur est favorable : Cl, COCH₃, CF₃, SO₂N(CH₃)₂.
- Une substitution par OH ou OCH₃ abaisse l'activité neuroleptique

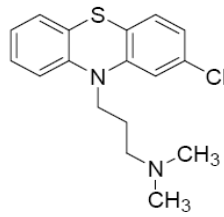
-Substitution de l'atome d'azote:

Une augmentation de la taille des substituants conduit à une diminution d'activité :

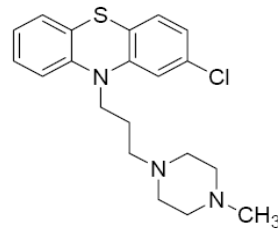
Substitution de l'atome d'azote:



Par contre un noyau pipérazinique ne provoque pas de diminution d'activité



chlorpromazine
Index d'activité : 1



chlorpropérazine
Index d'activité : 3

5)-Représentation spatiale des phénothiazines:

Les atomes d'azote et de soufre du cycle central étant conjugué avec les noyaux aromatiques cette molécule est relativement plate. L'angle entre les deux noyaux aromatiques n'est que de 25° , à comparer à celui observé avec les dérivés imipraminiques.

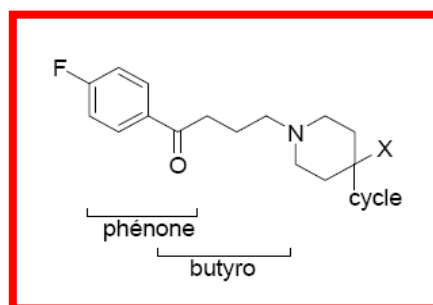
6)-Mécanisme d'action des phénothiazines neuroleptiques:

Les phénothiazines neuroleptiques sont destinées pour le traitement des psychoses, ils agissent par inhibition des récepteurs dopaminergiques au niveau du cortex cérébral, de l'hypothalamus et du système limbique.

L'action **antagoniste** des phénothiazines neuroleptiques s'exerce par l'intermédiaire des 2 voies dopaminergiques, mésocorticale et mésolimbique.

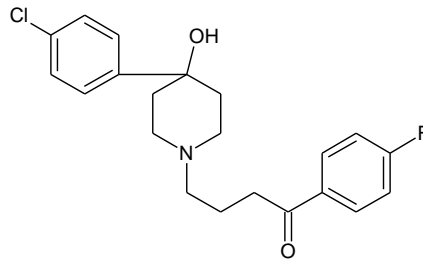
B-Butyrophénones

1-Structure général



2-Butyrophénones pipéridiniques :

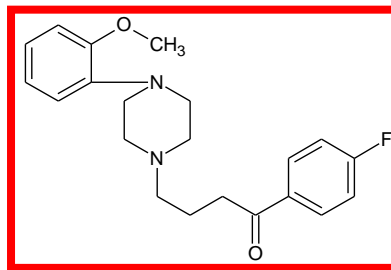
-Chef de file halopéridol



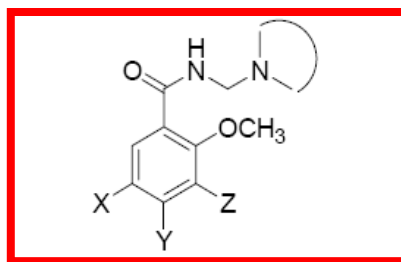
3-Butyrphénones pipéraziniques :

-Fluanisone ou haloanisone (DCI)

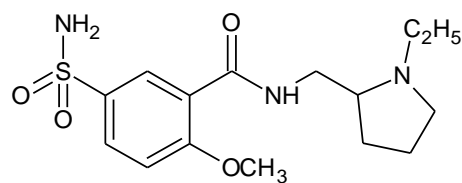
SEDALANE (ND) [non commercialisé en Algérie]



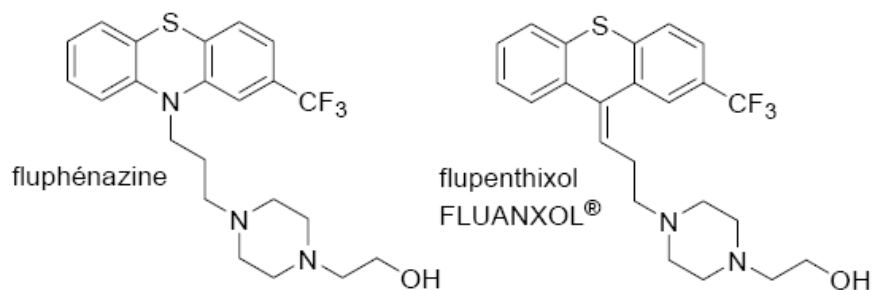
C-Benzamides



-Chef de fil : Sulpiride



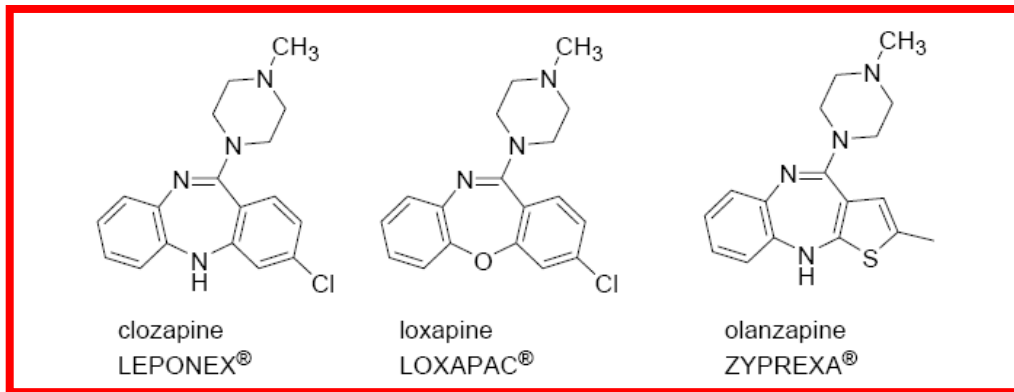
D- Thioxanthenes



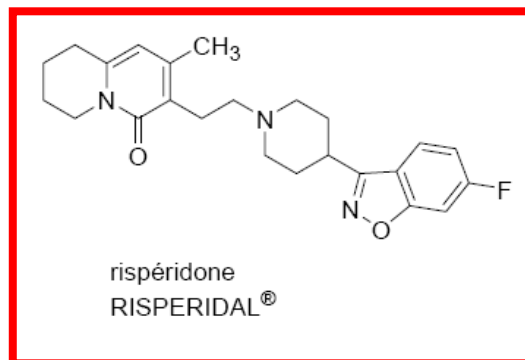
2- Neuroleptiques de 2nde génération: Antipsychotiques « atypiques »

1. dibenzodiazépines : structure tricyclique proche des phénothiazines (clozapine, olanzapine et quétiapine)
2. benzisoxazoles (rispéridone) (bicycliques)

A- Les dibenzodiazépines



B- benzisoxazoles



3-Mécanisme d'action des neuroleptiques : Commun à tous les neuroleptiques

Action par Antagonisme des récepteurs D2 dopaminergiques

