

Médecine et Hygiène

Journal d'informations médicales

22, rue Micheli-du-Crest

GENÈVE

Effets secondaires et structure chimique des tranquillisants

par Plutarco NARANJO (Quito)¹

Le long et riche chapitre des tranquillisants comprend de nombreuses drogues dont les structures sont très diverses. On peut les répartir selon les groupes suivants:

- 1) dérivés des phénothiazines ;
- 2) famille de la réserpine ;
- 3) dérivés du diphénylméthane ;
- 4) dérivés carbamiques
- 5) un groupe assez grand et hétérogène de tranquillisants que de nouvelles acquisitions permettront de répartir.

Des effets secondaires tels que la somnolence et l'hypotension semblent caractéristiques. Les autres accidents varient beaucoup d'un groupe à un autre selon la structure chimique. Ainsi, les composés du type réserpine ont des effets cholinergiques alors que ceux du diphénylméthane sont anticholinergiques. A faible dose les phénothiazines sont également anticholinergiques mais à forte dose ce peuvent être des agents bloquants comme l'épinéphrine.

¹ Département de pharmacologie, Universidad Central et Laboratoires LIFE, Quito (Equateur).

Les tranquillisants majeurs dont l'action est antipsychotique entraînent en fonction de leur structure propre des accidents de nature extra-pyramidale.

Les divers effets secondaires peuvent être répartis comme suit :

- a) action défavorable sur le comportement ;
- b) action sur le système nerveux central ;
- c) action sur le système nerveux autonome ;
- d) troubles cardio-vasculaires ;
- e) désordres sanguins ;
- f) troubles métaboliques ou endocriniens ;
- g) troubles hépatiques
- h) manifestations allergiques.

La vaste famille des phénothiazines peut être divisée en quatre groupes où les effets secondaires et l'efficacité thérapeutique de chaque composé varie en fonction de sa structure. Les dérivés renfermant le noyau pipérazine qui tend à exalter les manifestations extra-pyramidales, demeurent les plus puissants surtout s'ils contiennent dans leur molécule un radical fluoré. On sait d'autre part que la chlorpromazine qui ne renferme pas de noyau pipérazine est l'un des composés entraînant le plus fréquemment les accidents sanguins et ictériques.

Depuis qu'en 1952 et 1953 la chlorpromazine (1-4) et les extraits de la racine du Rauwolfia (5-7) ont été introduits en thérapeutique en tant qu'agents psychotropes, des centaines de nouveaux neuroplégiques ont été synthétisés. Beaucoup de ces substances n'ont jamais dépassé le stade de laboratoire; de nombreuses autres ont dépassé ce stade et il en existe plusieurs douzaines aujourd'hui qui en sont à la phase de leur étude clinique. Il s'agit généralement de substances extrêmement intéressantes du point de vue de la thérapeutique.

La détermination de la structure chimique de la réserpine — alcaloïde principal du Rauwolfia — alors que la structure de la chlorpromazine était déjà antérieurement connue, a représenté un nouveau progrès de la psycho-pharmacologie,

ouvrant ainsi un nouveau chapitre de la thérapeutique.

La chlorpromazine est un dérivé de la phénothiazine, qui dérive elle-même de certains anti-histaminiques comme la prométhazine et de plusieurs décontractants musculaires à action centrale comme la diéthazine et l'éthopromazine. Le groupe phénothiazine a servi de point de départ pour la synthèse de toute une série de nouveaux produits qui représente le groupe le plus vaste de tranquillisants.

La structure de la réserpine est assez complexe. Il semble cependant qu'une partie au moins de son action neuroplégique repose sur la présence, à l'intérieur de la molécule, d'un noyau indolique. Il faut noter à ce propos que ce groupement chimique tend à prendre une importance de plus en plus grande en psychopharmacologie (8). A l'opposé du groupe des phénothiazines, peu de dérivés parents de la réserpine seulement ont été obtenus soit à partir de racine de Rauwolfia, soit par synthèse partielle.

Mais le domaine des tranquillisants ne se limite pas aux phénothiazines et aux dérivés du Rauwolfia. On a montré au cours de ces dernières années que des substances de toute autre structure chimique peuvent aussi posséder une action tranquillisante. Aussi la liste des agents psychotropes s'est-elle considérablement allongée (9).

La littérature parue au sujet des neuroplégiques est extrêmement riche et compte plusieurs publications excellentes comme celle de *Wickler* (10), qui ne comprend pas moins de 889 références rien que jusqu'en 1956, et des revues d'ensemble publiées par *Grebe* (11), *Cole et Herman* (12) et d'autres (13-21). Il y en aurait bien d'autres à signaler que nous devons laisser de côté. En se basant sur l'information qu'on possède sur la pharmacodynamie et l'action thérapeutique de ces substances, en particulier les phénothiazines, *Friend* (22-24) a pu mettre en évidence d'intéressantes corrélations entre la structure chimique et l'activité thérapeutique. Bien qu'on possède beaucoup moins d'informations sur les effets secondaires de ces substances, et que

celles qu'on possède soient relativement imprécises, il nous paraît utile d'établir les relations qui existent entre la structure chimique et certains effets secondaires.

1. CLASSIFICATION DES TRANQUILLISANTS EN TENANT COMPTE DE CERTAINS DE LEURS EFFETS SECONDAIRES

Du point de vue clinique et thérapeutique, de nombreux chercheurs (16, 25, 26) ont divisé les tranquillisants en majeurs et mineurs. Les premiers possèdent un effet antipsychotique marqué et groupent tous les dérivés de la phénothiazine et de la réserpine. Les seconds n'ont qu'un léger effet antipsychotique ou sont même complètement dépourvus d'action antipsychotique, mais leur champ d'application est extrêmement vaste et comprend en particulier le traitement symptomatique de l'anxiété, de l'excitation sénile, du stress émotionnel et de divers autres troubles psychosomatiques. La plupart des tranquillisants que nous n'avons pas encore mentionnés entrent dans ce groupe.

Si nous tenons compte du fait que la structure chimique correspond probablement à certaines propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques définies, nous pouvons classer les tranquillisants de la manière suivante :

1. Dérivés de la phénothiazine;
2. Réserpine et ses analogues.
3. Dérivés du diphénylméthane;
4. Dérivés carbamiques;
5. Divers autres tranquillisants.

Dans le cinquième groupe, nous avons réuni diverses substances qui n'ont aucune parenté entre elles et dont chacune pourrait être prise comme chef de file d'une nouvelle famille de tranquillisants.

Cole et Herman (12) avaient proposé la dénomination de « diols substitués » pour les dérivés carbamiques et le phénaglycodol, mais l'absence de la fonction carbamique chez ce dernier ne justifie pas cette classification.

Aussi proposons-nous le terme de « dérivés carbamiques » qui permet de grouper sous une même bannière un plus grand nombre de substances. En accord avec ce critère, nous plaçons le phénaglycodol dans les « divers autres tranquillisants », de même que d'autres substances comme l'etchlorvinol, qui n'ont aucune parenté chimique apparente avec un quelconque autre tranquillisant.

a) Fréquence des effets secondaires de la chlorpromazine et de la réserpine.

Kurtz (27), dans une revue d'ensemble groupant plus de 150 études cliniques ayant trait à l'emploi de certains tranquillisants, a pu montrer d'un côté l'efficacité thérapeutique et les indications probables de chaque tranquillisant et d'un autre côté les effets secondaires les plus fréquents observés en utilisant ces diverses substances en neuro-psychiatrie.

En nous basant sur le travail de *Kurtz* et d'autres, nous avons établi le *tableau 1* qui montre la fréquence relative des effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec la chlorpromazine et la réserpine.

b) Les principaux groupes de tranquillisants et leurs effets secondaires.

Comme on le voit aussi dans le *tableau 1*, la somnolence est un des effets secondaires qu'on rencontre avec presque tous les tranquillisants (12, 28). Aussi bien avec la chlorpromazine qu'avec la réserpine, des manifestations extrapyramidales qui peuvent aller jusqu'au parkinsonisme, sont très fréquentes (29, 30). En raison de leur importance pratique et de leur fréquence, ces deux sortes d'effets secondaires ont été choisis pour comparer entre eux les différents tranquillisants. De plus, pour les phénothiazines et les dérivés de la réserpine, nous avons tenu compte de la complication ictérique et des dyscrasies sanguines consécutives à leur emploi (*tableaux II et III*). Ce sont des effets secondai-

Tableau 1

Fréquence des effets secondaires provoqués par la chlorpromazine et la réserpine

<i>Effet secondaire</i>	<i>Pour-cent des malades traités</i>	
	<i>Chlorpromazine</i>	<i>réserpine</i>
Somnolence:	60-75	60-75
Assoupissement diurne	25	20
Somnolence sévère	2	2,5
Rêves étranges	10	60
Congestion nasale		50
Manifestations extra-pyramidales	40	25
Syndrome parkinsonoïde	25	15
Convulsions		2
Allergie cutanée	8	1,6
Dermatite	6	0,1
Photosensibilisation	2	
Hypotension	10-20	20-30
Hypotension orthostatique	1,5	
Hypotension sévère		1
Ictère		
Granulocytopénie	0,5-2,0	
Agranulocytose	0,3	
Salivation excessive	0,01-0,12	
Œdèmes		2,5
Nausées et vomissements		2-10
Bradycardie		1,5
		1,0

res rares, mais particulièrement sévères, notamment l'agranulocytose.

On n'a jamais signalé d'ictères après administration des dérivés du diphénylméthane; par contre, ces substances produisent des effets secondaires semblables à ceux observés avec l'atropine, ce qui ne doit pas surprendre puisque plusieurs des tranquillisants de ce groupe présentent une ressemblance aussi bien structurale que pharmacologique avec certains anticholinergiques de synthèse (31, 32). D'un autre côté, *Berger* (33) et d'autres auteurs (34, 35) ont attiré l'attention sur le fait que les tranquillisants carbamiques, et plus encore certains tranquillisants variés, possèdent une action de décontraction musculaire extrêmement marquée, laquelle peut aller jusqu'à l'ataxie. C'est la raison pour laquelle ces deux sortes d'effets secondaires ont été employés pour comparer ces substances dans les *tableaux 5 et 6*.

Les principaux tranquillisants actuellement employés ont été classés dans les *tableaux 2 à 6*. Dans le but de permettre une évaluation qualitative, nous avons tenu compte des 4 principaux effets secondaires que produisent ces substances. Lorsqu'un effet secondaire survient particulièrement fréquemment ou avec une intensité maximale, nous avons dans la colonne correspondante marqué le chiffre 3. A fréquence ou à intensité moindres correspond soit un 2, soit un 1. Le 0 signifie que l'effet secondaire en question n'a encore jamais été décrit ou survient exceptionnellement. Pour les cas où nous manquons encore de données cliniques, nous avons simplement mis un tiret.

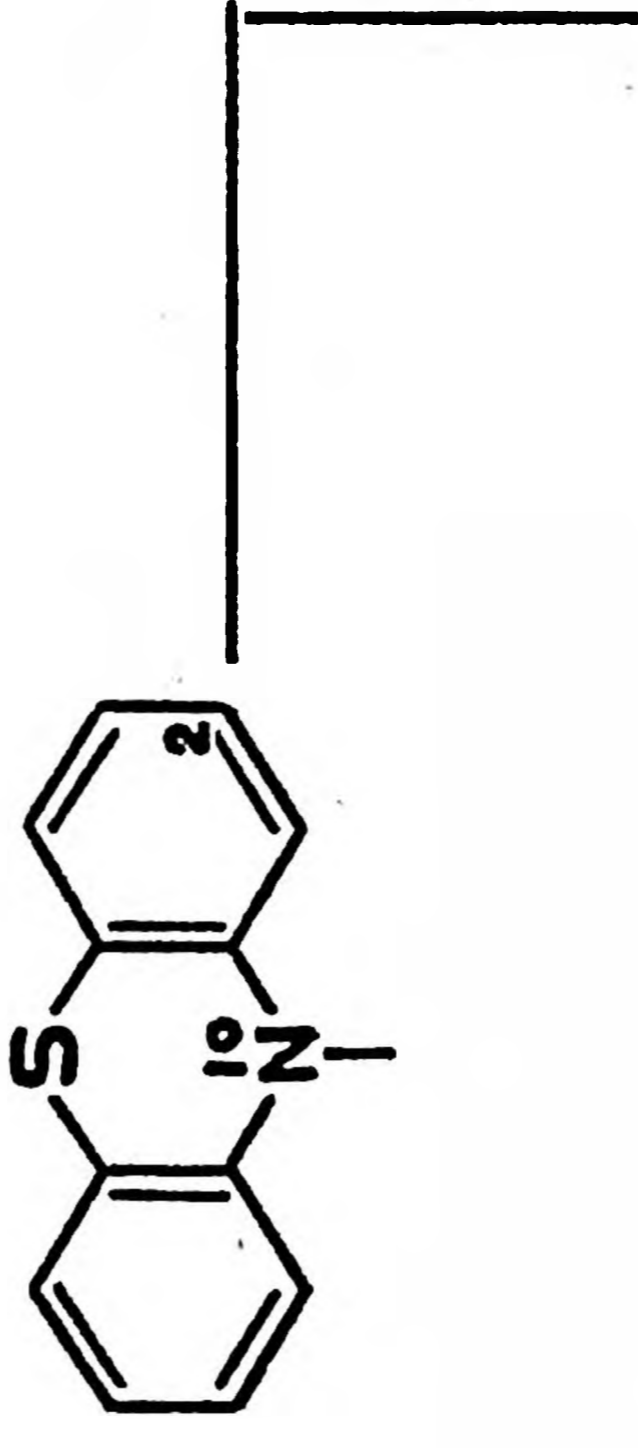
2. CLASSIFICATION DES EFFETS SECONDAIRES

Afin de permettre une comparaison plus aisée des différents composés entre eux, nous n'avons pas tenu compte de tous les effets secondaires décrits en composant les *tableaux 2 à 6*. Les tranquillisants produisent des effets toxiques et secondaires si nombreux et si variés, qu'il

Tableau 2

STRUCTURE CHIMIQUE ET QUELQUES EFFETS SECONDAIRES DES PRINCIPAUX DÉRIVÉS
DE LA PHÉNOTHIAZINE

8

Composé		Somnolence	Manifestations extra-pyramidales	Ictère	Dyscrasies sanguines
					
1. DÉRIVÉS DIMÉTHYLAMINÉS					
Promazine (Sparine, Liranol)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	H	2	1	1 2
Chlorpromazine (Thorazine, Largactil)	Idem	Cl	3	2	3 3
Méthopromazine (Tentone, Mopazine)	Idem	OCH ₃	1	1	— 1
Triflupromazine (Vesprin, Siquil)	Idem	CF ₃	0	1	1 1
Chlorprotixène (Taractan)	$-C-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	Cl	1	2	1 1

Prométhazine (Phénergan)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{N} \\ \diagdown \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	2	1	0	1
Propiomazine (Largon)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \diagdown \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	1	1	0	—
Trimeprazine (Temaril)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \diagdown \quad \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	1	1	0	1
Lévomépromazine (Sinogan, Nozinan)	Idem	OCH_3	1	1	—	—
Ethylisobutyrazine	Idem	CH_3-CH_3	0	1	—	—

2. DÉRIVÉS DE LA PIPÉRAZINE

Prochlorpérazine, Compazine, Stemetil)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	Cl	2	3	1	1
Trifluopérazine (Stelazine)	Idem	CF_3	1	3	0	1
Thiopérazine (Vontil)	Idem	$\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0	1	—	—
Méthylprochlorpérazine, 6710 RP	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	Cl	1	2	0	1

Perphénazine (Trilafon)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	Cl	2	3	1	0
Fluphénazine (Permitil)	Idem	CF_3	1	3	1	—
Acétophénazine (Tindal)	Idem	$\text{CO}-\text{CH}_3$	0	1	—	—

10

Thiopropazate (Dartal)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	Cl	1	2	0	0
Dixirazine (Esucos)	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	H	0	0	1	1

3. DÉRIVÉS DE LA PIPÉRIDINE

Mépazine (Pacatal)	$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	H	0	0	1	1
Thioridazine (Mellérid)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	SCH_3	0	0	—	1
Pipamazine (Mornidine)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CO}-\text{NH}_2$	Cl	1	1	—	—

4. DÉRIVÉS DE LA PYRROLIDINE

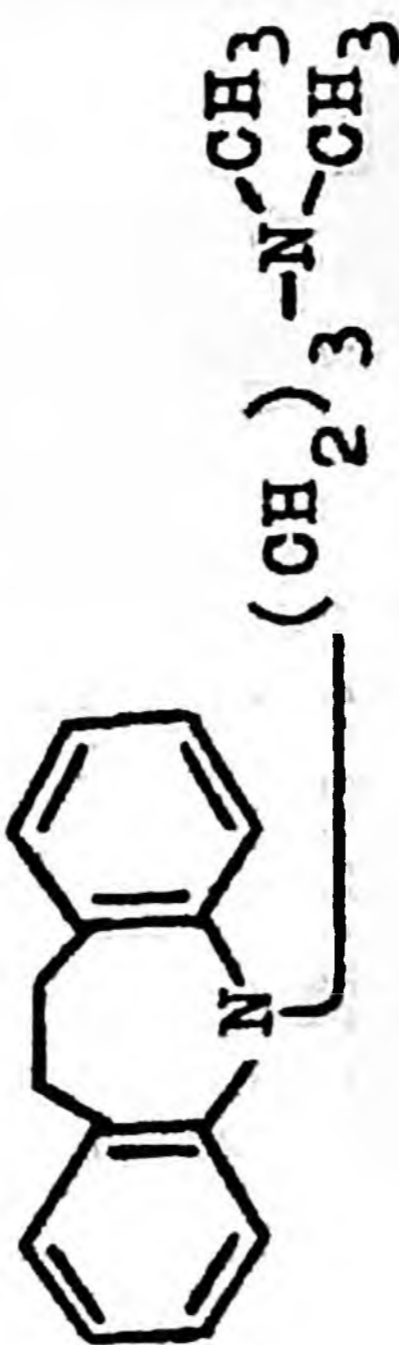
Pyrathiazine (Pyrrolazote)



H 1 1 —. 1

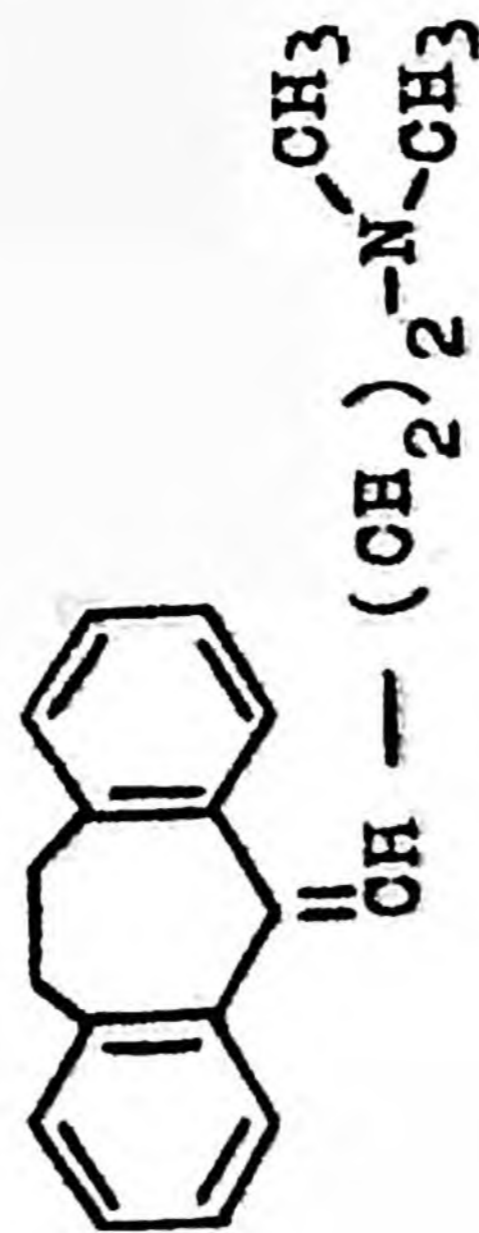
5. SUBSTANCES PROCHES DES PHÉNOTHIAZINES

Imipramine (Tofranil)



1. 1 1 1

Amitriptyline (Elavil)



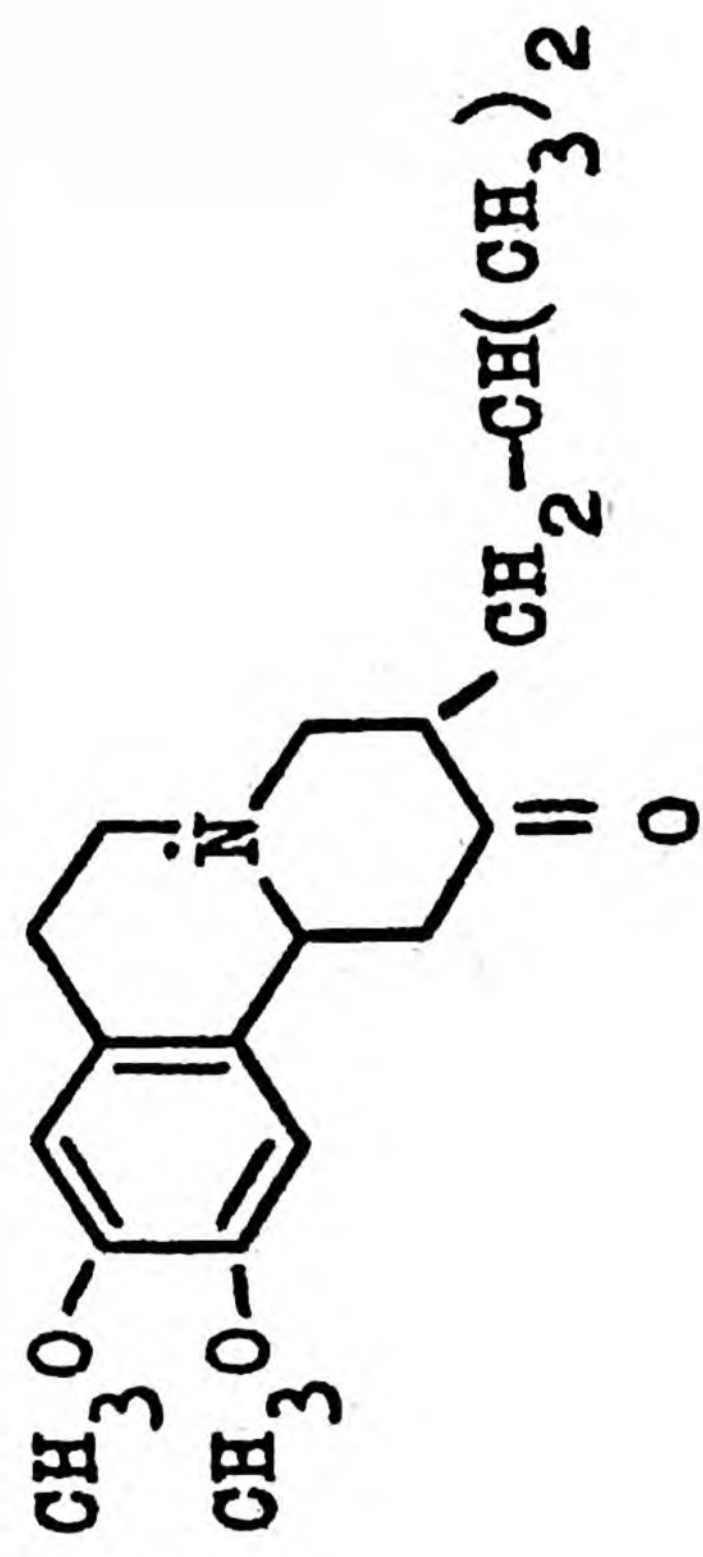
0 2 — —

Suite page suivante (786)

Tableau 3
**STRUCTURE CHIMIQUE ET QUELQUES EFFETS SECONDAIRES DES PRINCIPAUX DÉRIVÉS
 DE LA RÉSERPINE**

<i>Composé</i>			Somnolence	Manifestations extra-pyramidales	Ictère	Dyscrasies sanguines
Déséripine (Harmonyl)	H	H	—	—	—	—
Chlordéséripine	Cl	H	—	—	—	—
Réséripine (Divers noms) (Raunova)	H	OCH ₃	—	—	—	—
Rescinnamine (Moderil)	H	OCH ₃	2	2	—	—

DÉRIVÉS SE RAPPROCHANT DE LA RÉSERPINE




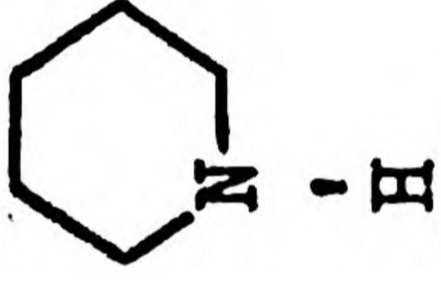
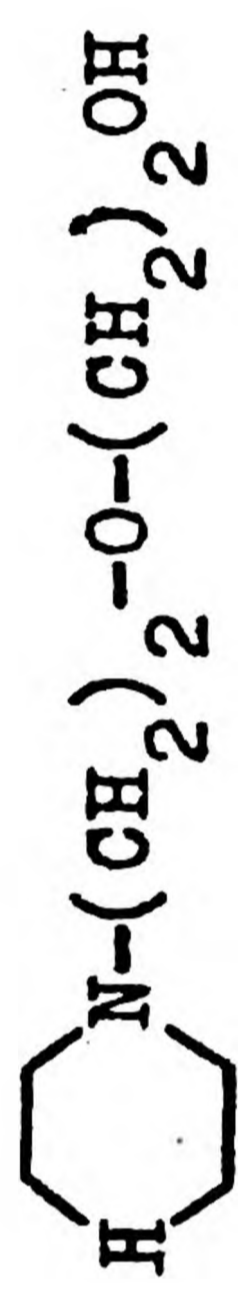
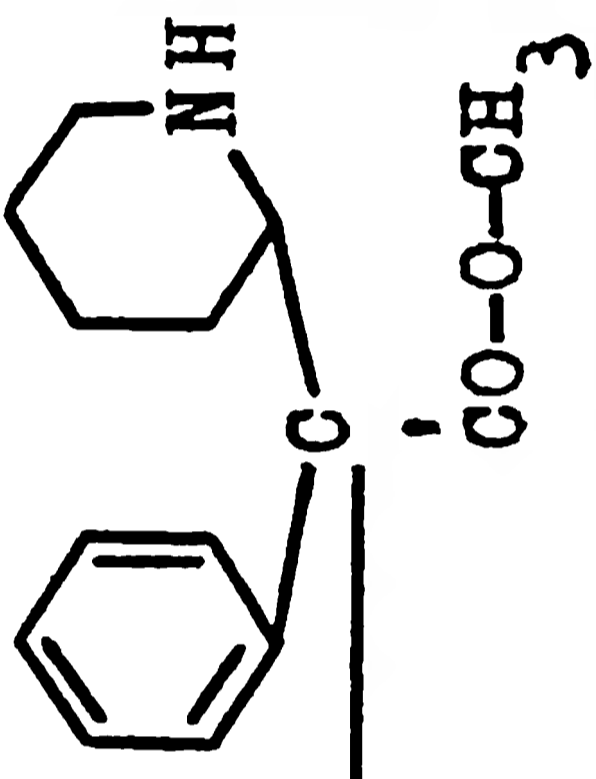
Tétrabénazine

0 1 — —

Tableau 4

STRUCTURE CHIMIQUE ET QUELQUES EFFETS SECONDAIRES DES PRINCIPAUX DÉRIVÉS DU DIPHÉNYLMÉTHANE

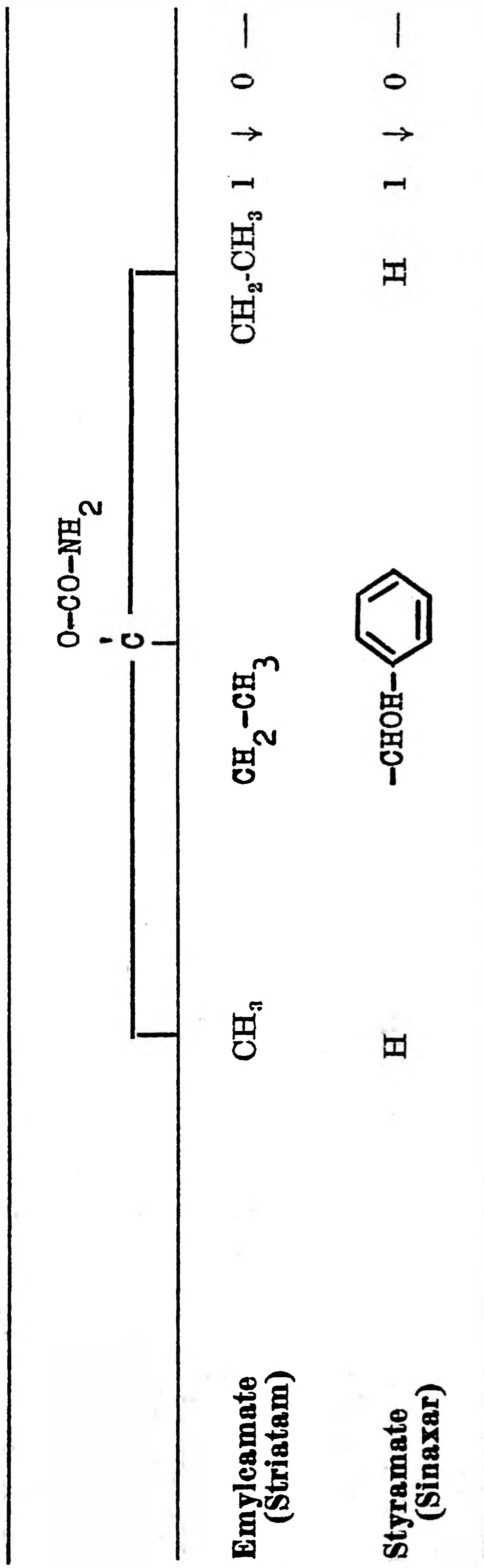
Composé	Structure	Somnolence	Manifestations extra-pyramidales	Effets secondaires de type atropinique	Dyscrasies sanguines	
Bénactyzine (Suavitil)		H	0	0	2	—
Captodiamine (Suvren, Covatin)		S-C ₄ H ₇	0	0	1	—

<p>Azacyclonol (Frenquel)</p>	<p>OH</p>		<p>H</p>	<p>↓</p>	<p>↑ ↓</p>	<p>0</p>
<p>Pipradol (Meratran)</p>	<p>OH</p>		<p>H</p>	<p>↓</p>	<p>↑ ↓</p>	<p>9</p>
<p>Hydroxyzine (Atarax, Vistaril)</p>			<p>Cl</p>	<p>2</p>	<p>↓</p>	<p>1</p>
<p>Méthylphénidate (Ritalin)</p>	<p>H</p>		<p>H₂</p>	<p>↓</p>	<p>↑ ↓</p>	<p>1</p>

↓ Action antidépressive ↑
 ↓ Action anticonvulsive ↓
 ↑ Hyperréflexie, crises épileptoïdes, mais léger effet anticonvulsif.

**STRUCTURE CHIMIQUE ET QUELQUES EFFETS SECONDAIRES DES PRINCIPAUX DÉRIVÉS
DU CARBAMATE**

Composé	$\begin{array}{c} \text{CO} - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{C} \end{array}$	C_8H_7	Somnolence Manifestations extra-pyramidales Ataxie Dyscrasies sanguines
Méprobamate (Miltown, Equanil)	CH_3 $\text{CH}_2 - \text{CO} - \text{NH}_2$	C_8H_7	2 → 0 1
Carisoprodol (Soma)	CH_3 $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{NH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)$	C_8H_7	1 → 0 —
Méthocarbamol (Robaxin)	H $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$	OH	0 → 0 —
Ectylurea (Nostyn, Lévanil)	$\text{CH} - \text{CH}_3$ $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$	1 0 0	—
Crotonilurea (Cénéstil)	Idem $\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_3$	1 0 0	—



↓ Action anticonvulsive.

Tableau 6

**STRUCTURE CHIMIQUE ET QUELQUES EFFETS SECONDAIRES DE DIVERS
AUTRES TRANQUILLISANTS**

<i>Composé</i>	<i>Somnolence</i>	<i>Manifestations extra-pyramidales</i>	<i>Ataxie</i>	<i>Dyscrasies sanguines</i>
<i>Composé</i>	<i>Somnolence</i>	<i>Effets extra-pyramidaux</i>	<i>Ataxie</i>	<i>Dyscrasies sanguines</i>

devient nécessaire de les classer systématiquement. Après *Hollister* (36-40), qui s'est particulièrement attaché à ce problème, après *Lehmann* (41) et d'autres (12, 42-46), nous avons classé les effets secondaires des tranquillisants comme suit :

a) Troubles du comportement

L'effet principal des tranquillisants est naturellement en relation avec les structures de comportement aussi bien chez l'animal que chez les malades neuro-psychiatriques (47-52). Les barbituriques et d'autres hypnotiques, de nombreux antihistaminiques et d'autres substances ont un effet sédatif, c'est-à-dire qu'en même temps qu'ils inhibent le tonus affectif, ils sont anxiolytiques mais inhibent aussi les facultés mentales.

Les tranquillisants sont plus sélectifs que les barbituriques en ce sens qu'ils sont capables de produire un état de calme intérieur (41). Les tranquillisants majeurs possèdent de plus une action psychotique, mais n'ont qu'un effet sédatif très faible. Il s'agit naturellement de degrés entre la sédation, la tranquillisation et l'hypnose. La plupart des substances que nous classons dans les tranquillisants produisent également un certain degré de sédation et de somnolence. C'est certainement cet effet secondaire qui est le plus communément rapporté. A doses suffisamment élevées, même les tranquillisants mineurs peuvent provoquer une profonde léthargie et des états de psychose toxique (11, 12).

La somnolence apparaît habituellement peu après l'administration des premières doses du médicament, puis l'organisme s'adapte, tolère mieux la substance. Au cours de traitements de longue haleine, même à doses croissantes, la somnolence devient presque insignifiante et peut même disparaître complètement. Indépendamment de questions de susceptibilité personnelle, le degré de somnolence dépend aussi du moment dans la journée où le tranquillisant est pris. Lorsqu'on administre pour la première fois un tranquillisant à un patient, il convient de lui déconseiller de conduire un véhicule ou de manipuler des appareils de précision.

b) Manifestations nerveuses centrales

La somnolence en tant qu'effet secondaire dépend aussi du système nerveux central, mais c'est un phénomène de nature psychique comme le montrent les changements du comportement de ces malades. Nous voulons maintenant parler de troubles de type neurologique, tels que les manifestations extra-pyramidales que l'on a décrits après administration de tranquillisants majeurs. Selon *Himwich* (51), ces manifestations extra-pyramidales sont dues à une activation des noyaux extra-pyramidaux, du cortex pyriforme et de la zone des noyaux amygdaliens ou à une inhibition des centres qui commandent l'activité de ces noyaux. Comme les premières observations de *Kinross-Wright* (53), confirmées par *Lomas* et coll. (54) et par d'autres auteurs (55-59), l'avaient déjà souligné, ces effets secondaires neurologiques s'observent principalement avec les dérivés de la phénothiazine et de la réserpine.

Les manifestations extra-pyramidales secondaires à l'emploi des tranquillisants vont de la simple hypertonie musculaire aux tremblements et aux convulsions et peuvent éventuellement atteindre de telles proportions qu'elles ressemblent aux crises de « grand mal ».

Le syndrome « parkinsonien » se caractérise par de l'hypocinésie, de la rigidité musculaire, une certaine difficulté à réaliser des mouvements synchronisés et quelquefois par un faciès figé; chez quelques sujets, un tremblement de tout le corps s'observe même au repos. Durant les premiers jours de traitement, la réserpine peut provoquer des frissons, qui sont davantage des manifestations neuro-végétatives qu'un symptôme extra-pyramidal. Les signes extra-pyramidaux sont rapidement réversibles après l'arrêt du médicament et il ne semble pas qu'ils soient dus à des lésions anatomiques du cerveau.

De même, la chlorpromazine produit un syndrome moteur particulier qui se manifeste par des contractions spasmodiques des muscles du cou, de la langue et du pharynx. D'autres troubles moteurs ont été groupés dans le *tableau 7*.

**Tableau 7 — EFFETS SECONDAIRES ET MANIFESTATIONS TOXIQUES
PROVOQUÉS PAR LES TRANQUILLISANTS**

<i>Manifestations</i>	<i>Provoquées par</i>	<i>Facteurs déclenchants</i>
<p><i>1. Troubles du comportement</i> Somnolence, apathie, insomnie, retard mental</p>	Tous les tranquillisants, particulièrement les phénothiazines et les dérivés du Rauwolfia	Dose et structure chimique
Dépression	Tous les tranquillisants, particulièrement la réserpine	Dose et durée du traitement
Tendance à l'isolement social, rêves étranges, hallucinations	La plupart des tranquillisants	Dose, durée du traitement et (?) personnalité du patient
Anxiété, agitation, illusions, hallucinations	Idem	Idem
Psychose toxique, tentatives de suicide	Tous les tranquillisants, particulièrement les phénothiazines et les dérivés du Rauwolfia	Dose et durée du traitement
Accoutumance, syndrome de sevrage	Méprobamate, emylcamate et potentiellement tous les carbamates.	Dose, durée du traitement et personnalité du patient

<p>2. <i>Manifestations nerveuses centrales</i> Manifestations extra-pyramidales, syndrome parkinsonien, dyscinésies, acathisie, diminution des mouvements associés, tremblements</p> <p>Convulsions, rigidité, spasmes musculaires, crises épileptoïdes</p> <p>Relâchement musculaire, langueur, fatigue, ataxie, syndrome de type myasthénie grave</p> <p>Poikilothermie</p> <p>Hypothermie, hyperpyrexie</p> <p>Mouvements de type décérébration, choréo-athétose aiguë, signes cérébelleux</p>	<p>Phénothiazines, particulièrement la chlorpromazine et les dérivés de la pipérazine. Dérivés de la réserpine.</p> <p>Idem</p> <p>La plupart des tranquillisants particulièrement les carbamates et les « relaxants musculaires » (entrant dans le groupe des tranquillisants divers)</p> <p>Chlorpromazine et la plupart des phénothiazines</p> <p>Dérivés de la réserpine</p> <p>Dérivés de la réserpine</p>	<p>Dose, durée du traitement, âge du malade, type de psychose</p> <p>Idem</p> <p>Dose et durée du traitement</p> <p>Dose et température du milieu ambiant</p> <p>Température du milieu ambiant, lésions cérébrales préexistantes (?)</p> <p>Dose, lésions cérébrales (?)</p>
<p>3. <i>Manifestations neuro-végétatives</i> Effets anticholinergiques en même temps que certains effets antiadrénergiques (sécheresse de la bouche, vision trouble, constipation, rétention urinaire, iléus) Effets anticholinergiques (effet atropinique)</p> <p>Effets cholinergiques (salivation excessive, augmentation de la sécrétion gastrique d'où formation d'ulcères, hématemèse et mélaena, vomissements, diarrhée, troubles urinaires</p>	<p>Phénothiazines</p> <p>Bénactyzine et la plupart des dérivés du diphenylméthane</p> <p>Réserpine et ses dérivés</p>	<p>Dose, durée du traitement, âge du patient</p> <p>Dose, durée du traitement, sensibilité du patient</p> <p>Dose et surtout durée du traitement</p>

<p>4. <i>Manifestations cardio-vasculaires</i> Hypotension</p> <p>Crises hypotensives</p> <p>Hypotension orthostatique</p> <p>Inversion de l'action vaso-constrictive de l'adrénaline</p> <p>Transpiration excessive, flush cutané, congestion nasale, œdème périphérique</p> <p>Tachycardie</p> <p>Bradycardie</p>	<p>Phénothiazines; tardivement par les dérivés du Rauwolfia; à moindre degré les autres tranquillisants</p> <p>Phénothiazines, réserpine</p> <p>Phénothiazines</p> <p>Phénothiazines</p> <p>Phénothiazines et dérivés de la réserpine</p> <p>Phénothiazines, dérivés du diphénylméthane</p> <p>Dérivés de la réserpine</p>	<p>Dose, durée du traitement</p> <p>Administration intraveineuse, âge du patient, éthylisme</p> <p>Idem</p> <p>Dose</p> <p>Dose, durée du traitement et sensibilité du patient</p> <p>Dose</p> <p>Dose, durée du traitement</p>
<p>5. <i>Dyrcrasies sanguines</i></p> <p>Eosinophilie, leucocytose, leucopénie (principalement durant les premières semaines de traitement)</p> <p>Agranulocytose</p> <p>Thrombocytopénie, purpura</p>	<p>Phénothiazines, méprobamate, chlordiazepoxyde</p> <p>Phénothiazines, particulièrement la chlorpromazine, possiblement tous les dérivés du carbamate</p> <p>Phénothiazines, surtout chlorpromazine</p>	<p>Sensibilité du patient, troubles hématologiques préexistants</p> <p>Sensibilité du patient, âge, durée du traitement</p> <p>Idem</p>

<p>6. <i>Troubles endocriniens et métaboliques</i> Polyphagie, prise de poids, obésité Polydypsie, rétention d'eau, œdèmes Menstruations irrégulières, galactorrhée, gynécomastie, augmentation de la libido, augmentation de la fertilité Impuissance passagère (chez l'hom.)</p>	<p>La plupart des tranquillisants, particulièrement les phénothiazines Résépine et dérivés La plupart des tranquillisants, phénothiazines et dérivés de la résépine Idem</p>	<p>Durée du traitement Durée du traitement, sensibilité du patient Dose et durée du traitement Durée du traitement Dose et durée du traitement</p>
<p>7. <i>Lésions hépatiques</i> Altérations des tests suivants : transaminase SGOT, phosphatase alcaline, bilirubine Hépatite, ictère cholestasique, nécrose hépatique</p>	<p>La plupart des phénothiazines Phénothiazines, particulièrement la chlorpromazine</p>	<p>Sensibilité du patient (?), dose et durée du traitement Sensibilité du patient, durée du traitement</p>
<p>8. <i>Manifestations allergiques</i> Photosensibilisation (érythème ou vésicules sur les régions découvertes) Dermatite généralisée (érythème, urticaire, vésicules, bulles, ou pétéchies) Dermatite de contact</p>	<p>Dérivés de la phénothiazine Dérivés de la phénothiazine, méprobamate; la plupart des tranquillisants Dérivés de la phénothiazine</p>	<p>N'importe quand en cours de traitement, quand exposition au soleil Hypersensibilité du patient Hypersensibilité du patient plus contact</p>

Au contraire, les tranquillisants carbamiques et quelques-uns de ceux qui appartiennent au groupe des tranquillisants variés provoquent un relâchement des fibres musculaires striées. Cette action se fait probablement par l'intermédiaire du mésencéphale et de la moelle et peut aller de la simple sensation de faiblesse jusqu'à des états d'ataxie (33, 35).

Au début de son utilisation en psychiatrie, la chlorpromazine a été employée pour provoquer l'hibernation artificielle des patients (1, 2), par hypothermie. Les dérivés de la phénothiazine inhibent les centres thermorégulateurs et transforment ainsi l'organisme homothermique en un être poïkilothermique. Dans un milieu dont la température est élevée ou sous l'action des pyrogènes, la chlorpromazine peut provoquer de l'hyperthermie et un tableau qui ressemble parfois à l'insolation aiguë (54, 55). A température normale, elle provoque une légère hypothermie, laquelle n'est habituellement pas ressentie par les patients. Si la température du milieu environnant est basse, une hypothermie sévère peut s'installer qui peut être à l'origine d'un collapsus circulatoire. Des animaux d'expérience soumis à une température de moins de 10°C meurent rapidement lorsqu'on leur administre un cinquième seulement de la dose DL₅₀ à 20°C (60).

c) Manifestations neuro-végétatives

Les troubles de nature neuro-végétative provoqués par les différents tranquillisants sont très divers. Les plus fréquents effets secondaires après la somnolence sont les céphalées, l'engorgement nasal, etc., et sont généralement peu intenses (11, 12). Alors qu'à faibles doses, les phénothiazines agissent comme anticholinergiques, ils inhibent à forte dose l'action de l'adrénaline, ou peuvent même inverser cette action (40, 61). Mais leurs manifestations principales sont de type anticholinergique. De même, ils possèdent des effets antiémétiques, antihistaminiques et ganglioplégiques (62). A l'opposé, la réserpine et ses dérivés sont avant tout cholinergiques (63, 64) et peuvent provoquer des nausées, des vomis-

sements, une augmentation des sécrétions exocrines et du péristaltisme intestinal, de même que de la diarrhée (65, 66). Ainsi que nous l'avons déjà mentionné précédemment, les tranquillisants dérivés du diphénylméthane possèdent une action anticholinergique (31, 32) et, par voie de conséquence, leurs effets secondaires sont semblables à l'action de l'atropine: sécheresse des muqueuses, mydriase, tendance à la constipation, tachycardie, etc. Les autres tranquillisants n'ont généralement que peu d'action sur le système neuro-végétatif; s'ils en possèdent une, elle est principalement de type anticholinergique.

d) Manifestations cardio-vasculaires

Bien que les manifestations cardio-vasculaires soient essentiellement de nature neuro-végétative, il convient, en raison de leur fréquence ou de leur intensité, de les analyser brièvement. La majorité des tranquillisants provoquent par l'intermédiaire de leur action centrale, une hypotension, plus évidente et plus utile chez les hypertendus, mais qui peut, chez le normotendu, constituer un effet secondaire extrêmement ennuyeux (12, 55). Cette action hypotensive est d'une telle valeur thérapeutique avec la réserpine et ses dérivés, bien qu'elle ne se manifeste que plusieurs jours après le début du traitement, que ces composés sont aujourd'hui plus fréquemment employés comme antihypertenseurs que comme antipsychotiques (67-69).

A l'opposé, l'hypotension produite par les dérivés de la phénothiazine est plus marquée durant les premiers jours de traitement, surtout si l'administration se fait par la voie parentérale. Les vieillards et les patients dont l'état général est déficient sont particulièrement sujets à cette hypotension d'origine médicamenteuse. Au cours de traitements de longue haleine, de l'hypotension orthostatique peut apparaître, même en l'absence d'une hypotension permanente.

e) Manifestations sanguines

L'agranulocytose est la plus sévère des manifestations hématologiques secondaires à l'admi-

nistration d'un dérivé phénothiazinique; heureusement, cette éventualité est exceptionnelle (36, 70-73). D'autres désordres sanguins sont beaucoup plus fréquents, mais ils sont bénins et de nature transitoire: éosinophilie, leucocytose ou leucopénie (40).

Selon *Korst* (74), on observe principalement l'agranulocytose chez les femmes de plus de 50 ans, et très exceptionnellement seulement chez l'enfant. Parmi les signes prodromiques, signalons la fièvre, une sensation de malaise général et un mal de gorge. L'agranulocytose n'apparaît qu'exceptionnellement avant le douzième jour de traitement continu (74); la majorité des cas deviennent agranulocytosiques vers la septième ou la huitième semaine de traitement, d'autres (environ 20% de l'ensemble des cas) plus tard encore, entre le cinquantième et le cent cinquantième jour de traitement. La dose totale administrée varie notablement d'un cas à l'autre, mais il semble qu'il faille avoir donné environ 12 g de substance active pour voir apparaître, dans la majorité des cas, cette complication hémato-logique grave. Si nous en croyons les statistiques, 30 à 50% de ces cas d'agranulocytose se sont terminés fatalement en dépit du traitement reçu.

Par ordre de fréquence, c'est tout d'abord la chlorpromazine, suivie par la promazine, qui sont le plus souvent à l'origine de cette complication. On n'a pas constaté de différence entre l'un et l'autre de ces médicaments pour ce qui est de l'âge et du sexe des personnes atteintes, ni en ce qui concerne la durée pendant laquelle il faut les administrer avant qu'apparaisse l'agranulocytose.

La plupart des dérivés de la phénothiazine produisent une leucopénie chez 0,2 à 0,5% des patients traités. Elle se développe, selon *Hollister* (40), entre la deuxième et la quatrième semaine de traitement. Dans la majorité des cas, le nombre de globules blancs diminue de 20 à 40% par rapport à la normale. Cet état est habituellement réversible, mais chez quelques patients la diminution des leucocytes est progressive; ce sont probablement ces malades qui sont

susceptibles de présenter la complication agranulocytosique. La première mesure à prendre consiste à interrompre le traitement; le retour à la normale se fait alors habituellement en l'espace de dix à vingt jours (74).

f) Troubles métaboliques ou endocriniens

La plupart des tranquillisants, probablement par une action directe sur le système limbique et l'hypothalamus, déterminent un accroissement de la libido et de l'appétit. D'ailleurs la diminution de l'activité générale contribue à la prise de poids et conduit à l'obésité. Au cours de traitements prolongés aux phénothiazines et réserpine, des prises de poids supérieures à 50 livres ont été rapportées (36).

L'augmentation de la libido peut entraîner celle de l'activité sexuelle. Cependant, chez des hommes recevant de fortes doses de tranquillisants, principalement du type phénothiazine et carbamique, on a pu constater une impuissance sexuelle due à un trouble de l'érection (53, 75).

Sur l'animal de laboratoire, la souris par exemple, *Naranjo* et *Naranjo* (76) ont pu démontrer que si vingt jours après leur naissance, on ajoute au régime normal une quantité convenable de tranquillisants, ces animaux atteignent plus tôt que les témoins leur maturité sexuelle et se reproduisent précocément.

La galactorrhée est une autre manifestation fréquemment observée (53). Elle a été mise en évidence sur plus de 10% de femmes ayant suivi un traitement prolongé aux phénothiazines.

L'œdème, la rétention hydrique sont très fréquemment observés dans les prescriptions à long terme. C'est le fait surtout des composés proches de la réserpine où 20% des malades présentèrent ces effets secondaires (75). La prise de poids, due en partie à l'augmentation de l'appétit, relève également de la rétention hydrique.

g) Troubles hépatiques

Avec les dyscrasies sanguines, la nécrose hépatique et l'ictère de type obstructif sont les effets secondaires les plus sévères mais aussi par bonheur les moins fréquemment observés (77-80).

Certaines recherches entreprises ces dernières années, particulièrement celles de *Hollister* (36, 40) ont permis de noter que 10 à 20% des malades traités par les dérivés des phénothiazines présentaient des anomalies fonctionnelles aux tests hépatiques, les transaminases par exemple (TGP et TGO) mais ces altérations ne sont ni constantes ni typiques dans tous les cas.

L'ictère apparaît une semaine au moins après le début d'un traitement à la chlorpromazine (66, 81). Chez la plupart des malades il faut toutefois attendre la seconde et la quatrième semaine d'administration continue. Certains symptômes peuvent précéder l'ictère : malaise, fièvre, troubles gastro-intestinaux. On peut relever une hépatomégalie sensible, le tableau est celui d'un ictère obstructif. Les épreuves de laboratoire montrent une élévation des TGO et particulièrement des TGP lorsque la nécrose est étendue. L'étude d'un grand nombre de biopsies pratiquées en cours d'ictère a permis d'établir une image typique des altérations histologiques (28). L'infiltration périportale apparaît comme la principale altération : cellules inflammatoires surtout de type lymphocytaire, éosinophiles parfois, thrombi biliaires intracaniculaires, l'atteinte hépatocellulaire est inconstante et réduite (86).

Des travaux récents, ceux de *Zelman* en particulier (81), ont montré qu'en plus des altérations périportales décrites, il existait avec la cholestase une nécrose cellulaire intéressant notamment les régions centrolobulaires. On retrouve cette nécrose dans les prolongements intralobulaires de l'exsudat-portal. Elle est accompagnée et suivie d'une régénération cellulaire intralobulaire, caractéristique par ses cellules multinucléées et mitotiques.

Bien que le tableau clinique soit rapidement réversible, les altérations histopathologiques persistent plus longtemps (81). Il n'y a ni fibrose ni/ou lésions hépatiques définitives. L'élévation prolongée des phosphatases alcalines et parfois des éosinophiles reste le témoin d'une lente régénération tissulaire.

Il semble exister une sensibilisation à la chlor-

promazine chez les malades ayant déjà présenté un ictère médicamenteux: ainsi, chez ces derniers, l'administration renouvelée de la drogue quelques mois plus tard entraîne rapidement l'apparition des signes ictériques (28).

Corticoïdes et antihistaminiques ont été employés dans le traitement de l'ictère. Plus importante est la prévention de cet effet secondaire en remplaçant la drogue dès les premiers symptômes par l'un des nouveaux psychotropes dépourvu d'accident hépatique.

h) Manifestations allergiques

Un grand nombre de réactions allergiques cutanées décrites relèvent de la plupart des tranquillisants au premier rang desquels se placent les phénothiazines (87-91). Ces composés et leurs dérivés sont d'excellents photosensibilisants mais sont susceptibles toutefois d'une action allergisante indépendante d'une exposition à la lumière. La sensibilisation par contact direct est également possible (91a-91c).

Selon *Hollister* (28), l'éruption urticarienne peut apparaître dix à trente jours après le début du traitement. Lorsque le malade est sensibilisé, de nouvelles éruptions allergiques sont rendues possibles par l'administration même très réduite de ces composés. Cette sensibilité cutanée est probablement plus en rapport avec le noyau phénothiazine qu'avec ses chaînes latérales puisqu'il existe des réactions croisées entre les diverses phénothiazines.

Certain auteurs (28) pensent que l'agranulocytose et l'ictère sont les manifestations de réactions allergiques, ce qui nous permettrait de réunir ces effets secondaires sous une même rubrique. Cependant, il n'est pas encore prouvé que tous deux relèvent d'un même mécanisme et il serait plus juste de conserver la distinction en troubles sanguins et hépatiques sans faire intervenir un critère pathogénique.

Le tableau 7 a été élaboré selon les facteurs précédents: il souligne la plupart des effets secondaires attribués à l'administration des divers tranquillisants.

3. LES PHÉNOTHIAZINES : STRUCTURE CHIMIQUE ET EFFETS SECONDAIRES

Les tableaux qui précèdent nous renseignent sur la fréquence des effets secondaires déterminés par la chlorpromazine (*tableau 1*) et sur les accidents qu'entraînent les autres tranquillisants de ce groupe (*tableaux 2 à 7*). Le *tableau 8*, emprunté à *Lehmann* (41), nous donne la fréquence pour chaque catégorie des effets secondaires décrits ci-dessus.

Parmi ces effets, la somnolence en général est en rapport avec la puissance de la drogue, mais comme on restreint les doses en fonction de l'augmentation de cette dernière, cet effet peut être plus ou moins intense et fréquent, comme on peut le constater en clinique. Les autres accidents, soit manifestations extra-pyramidales, ictère, agranulocytose etc., varient indépendamment de l'activité tranquillisante des phénothiazines.

D'après les recherches de *Korst* (74), *Hollister* et coll. (40), *Friend* (23, 24), *Delay* et *Deniker* (92) et un grand nombre d'autres auteurs (93-100), on a pu établir plusieurs relations importantes entre la structure moléculaire des phénothiazines et leurs accidents secondaires.

Les substitutions les plus importantes du noyau phénothiazine portent sur le carbone-2 (C_2) et sur l'azote en position 10 (N_{10}) (voir *tabl. 2*).

a) Substitutions sur le carbone-2 (C_2).

La substitution de l'hydrogène en 2 par un atome de chlore, comme c'est le cas pour la chlorpromazine, multiplie par 2 ou 3 l'action tranquillisante. Mais les effets secondaires augmentent proportionnellement: somnolence, signes extra-pyramidaux, dyscrasies sanguines et surtout l'ictère.

L'introduction en C_2 d'un atome de fluor sous la forme d'un radical trifluorométhane modifie l'activité médicamenteuse dans un sens superposable à celui d'autres familles pharmacodynamiques, les diurétiques thiazidiques par exemple. Cette substitution élève la puissance et la durée d'action de la drogue sans amplifier les effets

Tableau 8. — FRÉQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES ET DES COMPLICATIONS
PRODUITES PAR LES PHÉNOTHIAZINES

<i>Fréquent</i>	<i>Moins fréquent</i>	<i>Rare</i>
<p>1. <i>Action sur le comportement</i> Somnolence, apathie, inquiétude</p> <p>2. <i>Action sur le système nerveux central</i> Manifestations extra-pyramidales, parkinsonisme, acathisie, altérations des mouvements associés, tremblement, hyperréflexivité</p> <p>3. <i>Action sur le SN autonome</i> Sécheresse des muqueuses, troubles de la vision, constipation</p> <p>4. <i>Troubles cardio-vasculaires</i> Hypotension, transpiration exagérée</p> <p>5. <i>Désordres sanguins</i> Eosinophilie, leucocytose</p> <p>6. <i>Troubles métaboliques ou endocriniens</i> Boulimie, prise de poids, irrégularités menstruelles, engorgement mammaire</p> <p>7. <i>Troubles hépatiques</i> Altération des tests hépatiques</p> <p>8. <i>Manifestations allergiques</i> Photosensibilisation</p>	<p>Dépression anxiété, agitation</p> <p>Convulsions, rigidité, perte du tonus musculaire, faiblesse, fatigabilité</p> <p>Rétention d'urine</p> <p>Œdème périphérique, Tachycardie</p> <p>Leucopénie</p> <p>Obésité, Galactorrhée</p> <p>Ictère cholestasique</p> <p>Dermatite</p>	<p>Dépersonnalisation psychose toxique</p> <p>Dystonies (spasmes, crises)</p> <p>Perte de connaissance, ileus</p> <p>Agranulocytose</p> <p>Gynécomastie</p> <p>Nécrose hépatique</p> <p>Purpura</p>

secondaires comme pour le cas des phénothiazines. Ainsi la trifluorpromazine se révèle plus active que la chlorpromazine tout en provoquant moins d'accidents.

L'introduction de radicaux alkyl simples ou renfermant de l'oxygène, comme c'est le cas de la méthopromazine, la propiomazine, l'acétophénazine etc., détermine une baisse réelle de l'activité tranquillisante. Cette dernière porte aussi sur les accidents secondaires et certains d'entre eux, particulièrement ceux de nature extra-pyramidale, sont plus affectés que la puissance de la drogue elle-même. Tel est le cas de l'acétophénazine comparée aux autres thiazines pipéraziniques.

L'introduction de radicaux soufrés abaisse également et l'activité tranquillisante et les accidents secondaires. C'est le cas en particulier pour la somnolence et les signes extra-pyramidaux. D'autre part, cette substitution tend à développer assez nettement l'action antiémétique comme c'est le cas de la thiopérazine dont l'activité représente environ 50 fois celle de la chlorpromazine.

b) Substitutions sur l'azote-10 (N₁₀)

Prenant le critère des substitutions sur l'azote-10, on peut distinguer aux tranquillisants du groupe des phénothiazines quatre groupes ou séries :

- 1) ceux porteurs en N₁₀ d'un radical diméthylamine, la substitution ayant un caractère aliphatique;
- 2) ceux porteurs d'un groupe pipérazine;
- 3) ceux d'un groupe pipéridinique;
- 4) ceux d'un groupe pyrrolidinique.

Dérivés diméthylaminés

Le radical 3-diméthylaminopropyl R-(CH₂)₃N-(CH₂)₂- confère au médicament de très grandes propriétés tranquillisantes. Quant au radical 2-diméthylaminopropyl R-CH₂-(CH-CH₃)-CH₂- il renforce les propriétés antihistaminiques, anesthésique locale et antispasmodique. Les accidents extra-pyramidaux sont rendus plus

perceptibles avec le groupe 3-diméthylamino qu'avec le 2-diméthylaminopropyl. L'ictère par contre est déterminé par les dérivés 3-diméthylaminopropyl et non par l'autre homologue comme c'est le cas de la prométhazine.

La substitution par le radical 3-diméthylamino-2-méthylpropyl ($R-CH_2-(CH-CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$) présent dans la triméprazine entraîne une baisse marquée de l'activité tranquillisante, des accidents secondaires également où l'on constate l'absence de l'ictère. Quant aux propriétés antiprurigineuse et anesthésique locale elles sont plus marquées que pour la prométhazine.

Dérivés pipérazinés

La présence de la pipérazine ou d'un noyau pipéridinique dans certains antihistaminiques et anticholinergiques tend à faire croître leur activité. Appliquant ce fait on a synthétisé un grand nombre de composés des phénothiazines où la chaîne propyl est liée à ces noyaux en position 10(N_{10}). Le radical méthylpipérazine tend à quintupler les propriétés tranquillisantes d'une drogue. Aussi, comparant la chlorpromazine et la prochlorpérazine, on constate que cette dernière possède une activité tranquillisante plus élevée et la possibilité d'ictère et d'agranulocytose est très réduite. Les effets secondaires de type neuro-végétatif sont également très atténués. La somnolence est peu affectée mais les signes extra-pyramidaux tendent à augmenter (23). Si à cette structure on joint en C_2 un radical fluor, on élève de façon considérable l'activité et la durée d'action. Ainsi la trifluopérazine se révèle être 10 à 12 fois plus puissante que la chlorpromazine.

Le radical hydroxyéthylpipérazine tend à faire croître l'activité tranquillisante du double du radical méthylpipérazine seul. La perférazine est deux fois plus active que la prochlorpérazine et la fluophénazine est plus puissante que cette dernière. On doit remarquer que l'augmentation de l'activité n'est pas accompagnée d'une fréquence plus grande des accidents secondaires. Les signes extra-pyramidaux qui sont le plus souvent le

fait des tranquillisants pipéraziniques, sont presque aussi intenses avec la méthylpipérazine qu'avec les dérivés hydroxyéthylpipérazine. On a pu noter que la perphénazine entraîne plus d'acathisie que la prochlorpérazine.

Les dérivés aliphatiques des phénothiazines produisent très souvent des altérations hypokinétiques de type parkinsonien. Les drogues pipéraziniques entraînent par contre plus souvent des manifestations hypercinétiques, en particulier l'acathisie: c'est une crainte morbide de la position assise et l'incapacité de rester immobile au point même d'entraver le repos du malade. En dehors de l'acathisie et d'autres manifestations extra-pyramidales, les phénothiazines peuvent encore entraîner un effet paradoxal antitranquillisant et le malade ne tarde pas à souffrir de tension émotionnelle puis d'angoisse. Quels que soient les symptômes extra-pyramidaux, ils provoquent de tels troubles chez le malade qu'il se révèle nécessaire d'administrer des antiparkinsoniens parmi lesquels nous citerons le trihexylphénidyl (Artane), la benztrépine (Cogentin) et la procyclidine (Kemadrine).

Selon *Friend* (23), les altérations produites par les phénothiazines pipéraziniques, surtout la perphénazine, ont principalement été observées chez des enfants, en dépit des faibles doses administrées. Une atteinte légère se manifeste par des secousses répétées, torsion ou rotation de la tête, des yeux, des extrémités ou du tronc. Dans les cas plus sévères on a décrit des crises convulsives analogues au grand mal. Bien qu'il soit de courte durée, cet accident reste très pénible pour le malade et ceux qui en sont témoins. Imprévisible d'ailleurs, il ne répond pas bien aux antiparkinsoniens; certaines précautions sont donc nécessaires dans l'administration de ce type de tranquillisants chez les enfants notamment.

L'allongement de la chaîne aliphatique, renfermant un noyau pipérazine en son milieu comme c'est le cas du thiopropazate et particulièrement de la dixirazine, entraîne une baisse de l'effet tranquillisant mais aussi de la somnolence et des signes extra-pyramidaux. On pour-

rait même parler d'un effet anticonvulsivant de la dixirazine.

Dérivés pipéridiniques

La substitution d'un noyau pipérazine par un pipéridine, quoiqu'une chaîne alkyl de un à trois carbones seulement puisse être interposée entre la phénothiazine et le noyau pipéridine, diminue de manière considérable l'effet tranquillisant, inférieur ainsi aux dérivés pipéraziniques et même aux composés aliphatiques. La mépazine et la thioridazine par exemple sont des tranquillisants beaucoup plus faibles que la chlorpromazine. Leurs effets secondaires sont également très réduits et la thioridazine n'entraîne aucune manifestation extra-pyramidale même à des doses relativement importantes. La pipamazine à fortes doses peut entraîner des signes extra-pyramidaux et dans ce groupe de composés elle représente l'action antiémétique la plus sélective.

Dérivés pyrrolidiniques

Le quatrième groupe des composés des phénothiazines est représenté par les dérivés pyrrolidiniques parmi lesquels la pyrathiazine présente seule de l'intérêt. La présence d'un noyau pyrrolidine dans la chaîne latérale abaisse de façon considérable l'activité tranquillisante mais renforce l'action antihistaminique. La pyrathiazine ne présente que de légers effets secondaires.

Dérivés proches des phénothiazines

Ce dernier groupe envisagé comprend des composés semblables aux dérivés des phénothiazines. Ils dérivent de structures dont les caractères sont semblables au noyau phénothiazine, dépourvues même de soufre et dans certains cas d'azote. Un noyau de sept atomes occupant le centre moléculaire est une des caractéristiques de ces produits dont les plus importants sont l'imipramine et l'amitriptyline. Ce ne sont pas des tranquillisants dans le sens littéral du terme et bien qu'ils soient utiles dans le traite-

ment de certains états anxieux, on doit les considérer comme une thérapeutique antidépressive dont les effets secondaires sont encore du type des phénothiazines, les symptômes extra-pyramidaux en particulier. Il a été décrit à propos de l'imipramine des cas de dyscrasies sanguines et de désordres hépatiques.

Il est souhaitable que la synthèse de nouveaux tranquillisants du type phénothiazine entraîne une élévation de leur puissance telle que la thérapeutique puisse être conduite avec des doses plus réduites. On pourrait attendre de ce fait une atténuation des effets secondaires et éviter des manifestations aussi sévères que l'ictère ou l'agranulocytose. Quant aux manifestations extra-pyramidales, on pourrait fixer une limite de sécurité (23) soit 10 à 20 fois la dose thérapeutique moyenne tout en n'entraînant pas d'effet extra-pyramidal notable.

Bibliographie

1. *Delay J. et Deniker P.*: The treatment of psychoses by a neurolytic method derived from hibernation therapy (R. P. 4560 used alone in prolonged and continuous treatment). C. R. Congr. méd. alién. et neurol., p. 503, Luxembourg, 1952.

2. *Delay J., Deniker P. et Harl. J. M.*: Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. *Ann. méd.-psychol.*, 110, 267, 1952.

3. *Hamon J., Paraire J. et Velluz J.*: Remarques sur l'action du 4560 R. P. sur l'agitation maniaque. *Ann. méd.-psychol.*, 110, 331, 1952.

4. *Delay J. et Deniker P.*: Les neuroplégiques en thérapeutique psychiatrique. *Thérapie*, 8, 347, 1953.

5. *Bein H. J.*: Zur Pharmakologie des Reserpin, eines neuen Alkaloids aus Rauwolfia Serpentina Benth. (2. Mitteilung über Reserpin.) *Experientia*, 9, 107, 1953.

6. *Luttrell R. R. et Morrison A. V.*: A preliminary report on the tranquilizing effect of reserpine. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 61, 183, 1955.

7. *Woodson R. E., Youngken H. W., Schilittler E. et Schneider J. A.*: *Rauwolfia*: Botany, Pharmacognosy, Chemistry and Pharmacology. Boston, Little, Brown & Co., 1957.

8. *Garattini S. et Ghetti V.: Psychotropic drugs.* Amsterdam, Elsevier Publishing Co., 1957.
9. *Jacobsen E.: The pharmacological classification of central nervous depressants. J. Pharm. et Pharmacol., 10, 273, 1958.*
10. *Wikler A.: The relation of psychiatry to pharmacology.* Baltimore, The Williams & Wilkins Co., 1957.
11. *Grebe R. M.: Handbook of toxicology; Vol. IV: Tranquilizers, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1959.*
12. *Cole J. O. et Herman W. R.: A selective list of drugs used in Psychiatry. Psychopharm. Serv. Ctr. Bull., 2, 1, 1962.*
13. *Pennes H. H.: Psychopharmacology: Pharmacologic effects on behavior.* New York, Hoeber-Harper, 1958.
14. *Welsh A. L.: Psychotherapeutic drugs.* Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958.
15. *Braceland F. J.: The effect of pharmacologic agents on the nervous system, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1959.*
16. *Ayd F. J., Jr.: Current status of major tranquilizers. J. Med. Soc. of New Jersey, 57, 4, 1960.*
17. *Benson W. M. et Schiele B. C.: Current status of tranquilizing and antidepressive drugs. J. Lancet, 80, 579, 1960.*
18. *Flach F. F. et Regan P. F.: Chemotherapy in emotional disorders: The Psychotherapeutic use of somatic treatments* New York, McGraw-Hill, 1960.
19. *Brodie B. B., Sulser F. et Costa E.: Psychotherapeutic drugs. Ann. Review of Med., 12, 349, 1961.*
20. *Paredes A., Gogerty J. H. et West L. J.: Psychopharmacology. In: J. H. Masserman (Ed.), Current psychiatric therapies, Vol. 1, New York, Grune & Stratton, 1961.*
21. *Rothlin E.: Neuro-Psychopharmacology. Proceedings of the Second Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Bâle, juillet 1960; Amsterdam, Elsevier, 1961.*
22. *Friend D. G.: The tranquilizers. Medical clinics of North America, 42, 1253, 1958.*
23. *Friend D. G.: The phenothiazines. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1, 5, 1960.*
24. *Friend D. G.: Current concepts in therapy. Tranquilizers. III. Meprobamate, phenaglycodol and chlordiazepoxide. New England J. Med., 264, 870, 1961.*

25. Anderson E. W.: Tranquilizers in psychiatry. *Practitioner*, 184, 28, 1960.
26. Cole J. O. et Gerard R. W.: *Psychopharmacology: Problems in evaluation*. Washington, National Academy of Sciences, 1959.
27. Kurtz P. L.: The current status of the tranquilizing drugs. *Canad. AMJ*, 78, 209, 1958.
28. Hollister L. E.: Complications from the use of tranquilizing drugs, *New England J. Med.*, 257, 170, 1957.
29. Uhrbrand L. et Faurbye A.: Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacologia*, 1, 408, 1960.
30. Bordeleau J. M.: Extrapyramidal system and neuroleptics, Montreal, *Psychiatriques*, 1961.
31. Larsen V.: The general pharmacology of benzilic acid diethylaminoethyl ester hydrochloride (Benactyzine NFN, Suativil, Parasan). *Acta pharmacol. et toxicol.*, 11, 405, 1955.
32. Jensen O. O.: Suavitil in the treatment of psychoneuroses. *Danish Medical Bull.*, 2, 140, 1955.
33. Berger F. M.: The pharmacological properties of Miltown, a new interneuronal blocking agent, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 112, 413, 1954.
34. Randall L. O., Schallek W., Heise G. A., Keith E. F. et Bagdon R. E.: The psychosedative properties of methaminodiazepoxide. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 129, 163, 1960.
35. Smith M. E.: A comparative controlled study with chlordiazepoxide. *Am. J. Psychiatry*, 117, 362, 1960.
36. Hollister L. E.: Allergic reactions to tranquilizing drugs, *Ann. Int. Med.*, 49, 17, 1958.
37. Hollister L. E.: Allergy to chlorpromazine manifested by jaundice. *Am. J. Med.*, 23, 870, 1957.
38. Hollister L. E.: The present status of tranquilizing drugs. *California Medicine*, 89, 1, 1958.
39. Hollister L. E.: Drugs in emotional disorders: Past and present. *Ann. Intern. Med.*, 51, 1032, 1959.
40. Hollister L. E., Caffey E. M. Jr et Klett C. J.: Abnormal symptoms, signs and laboratory tests during treatment with phenothiazine derivatives. *Clin. Pharm. and Therap.*, 1, 284, 1960.
41. Lehmann H. E.: New drugs in psychiatric therapy. *Canad. MAJ*, 85, 1145, 1961.
42. Kinross-Wright J.: Newer phenothiazine drugs in treatment of nervous disorders. *JAMA*, 170, 1283, 1959.

43. *Azima H., Durost H., Arthurs D.*: The effect of thioridazine (Mellaril) on mental syndromes. *Canad. MAJ*, 81, 549, 1959.
44. *Evarts E. V. et Butler R. N.*: A review of the effects of chlorpromazine and reserpine in patients with mental disorders. *Psychopharmacology: Problems in evaluation*. Washington, National Academy of Sciences, 1959, p 64.
45. *Kurland A. A.*: The phenothiazine tranquilizers - 10 years later. *Current Therap. Res.*, 4, 191, 1962.
46. *Weatherall M.*: Tranquilizers. *Brit. Med. J.*, 5287, 1219, 1962.
47. *Courvoisier S.*: Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry. *J. clin. Psychopath.*, 17, 25, 1956.
48. *Cook L. et Weidley E.*: Behavioral effects of some psychopharmacological agents. *Ann. NY Acad. Sci.*, 66, 740, 1957.
49. *Guha G., Dasgupta S. R. et Werner G.*: Effects of some central depressant drugs on conditioned reflexes. *Bull. Calcutta Sch. trop. Med.*, 2, 46, 1954.
50. *Pfeiffer C. C., Riopelle A. J., Smith R. P., Jenney E. H. et Williams H. L.*: Comparative study of the effect of meprobamate on the conditioned response, on strychnine and metrazol thresholds, on the normal electroencephalogram and on polysynaptic reflexes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 67, 734, 1957.
51. *Himwich H. E.*: Psychopharmacologic drugs. *Science*, 127, 59, 1958.
52. *Tuason V. B. et Guze S. B.*: The effect of psychopharmacologic agents on behavior, measured by the interaction chronograph. *Clin. Pharm. and Ther.*, 2, 152, 1961.
53. *Kinross-Wright V.*: Complications of chlorpromazine treatment. *Dis. Nerv. System*, 16, 114, 1955.
54. *Lomas J., Boardman R. H. et Markowe M.*: Complications of chlorpromazine therapy in 800 mental-hospital patients. *Lancet*, 1, 1144, 1955.
55. *Goldman D.*: Major complications of treatment of psychotic states with chlorpromazine and reserpine and their management. *Psychiat. Res. Rep.*, 4, 79, 1596.
56. *Schlichter W., Bristow M. E., Schultz S. et Henderson A. L.*: Seizures occurring during intensive chlorpromazine therapy. *Canad. MAJ*, 74, 364, 1956.

57. Hall R. A., Jackson R. B. et Swain J. M.: Neurotoxic reactions resulting from chlorpromazine administration. *JAMA*, 161, 214, 1956.
58. Ayd F. J. Jr.: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA*, 175, 1054, 1961.
59. Cohen I. M.: Complications of chlorpromazine therapy. *Am. J. Psychiat.*, 113, 115, 1956.
60. Naranjo P. et Naranjo E.: non publié.
61. Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky M. et Koetschet P.: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(diméthylamino-3-propyl)-10-phénothiazine (4560 RP). *Arch. int. Pharmacodyn.*, 92, 305, 1953.
62. Fournier N.: A propos des propriétés pharmacodynamiques du Largactil ou 4560 RP. Thèse Montpellier, 1953.
63. Schneider J. A., Plummer A. J., Earl A. E. et Gaunt R.: Neuropharmacological aspects of reserpine. *Ann. NY Acad. Sci.*, 61, 17, 1955.
64. Schneider J. A.: The pharmacology of Rauwolfia. In: *Rauwolfia*, by R. E. Woodson et al., Boston, Little, Brown & Co., 1957.
65. Haverback B. J., Stevenson T. D., Sjoerdsma A. et Terry L. L.: Effects of reserpine and chlorpromazine on gastric secretion. *Am. J. M. Sc.*, 230, 601, 1955.
66. Hollister L. E.: Hematemesis and melena complicating therapy with Rauwolfia alkaloids. *Arch. Int. Med.*, 99, 218, 1957.
67. Moyer J. H.: Cardiovascular and renal hemodynamic response to reserpine (Serpasil), and clinical results of using this agent for the treatment of hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 59, 82, 1954.
68. Miner R. W.: Reserpine (Serpasil) and other alkaloids of Rauwolfia serpentina: Chemistry, pharmacology and clinical applications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 59, 1, 1954.
69. Freis E. D. et Ari R.: Clinical and experimental effects of reserpine in patients with essential hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 59, 45, 1954.
70. Schick G. et Virks J.: Agranulocytosis Associated with Chlorpromazine Therapy: Report of case and review of literature, *New England J. Med.*, 255, 798, 1956.
71. Rotstein J., Frick P. S. et Schiele B. C.: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy, *AMA Arch. Int. Med.*, 96, 781, 1955.
72. Pisciotta A. V. et coll.: Agranulocytosis following administration of phenothiazine derivatives, *Am. J. Med.*, 25, 210, 1958.

73. Council of Pharmacy: Blood dyscrasias associated with chlorpromazine therapy. *JAMA*, 160, 287, 1956.
74. Korst D. R.: Agranulocytosis caused by phenothiazide derivatives. *JAMA*, 170, 2076, 1959.
75. Kline N. S., Barsa J. et Gosline E.: Management of side effects of reserpine and combined reserpine chlorpromazine treatment. *Dis. Nerv. System*, 17, 352, 1956.
76. Naranjo P. et Naranjo E.: Influencia de drogas psicotrópicas sobre el crecimiento y reproducción, *Ciencia*, 1962, sous presse.
77. Zatuchni J. et Miller G.: Jaundice during chlorpromazine therapy. *New England J. Med.*, 251, 1003, 1954.
78. Kelsey J. R., Jr, Moyer J. H., Brown W. G. et Bennett H. D.: Chlorpromazine jaundice, *Gastroenterology*, 29, 865, 1955.
79. Mahaux J. et Vandecan G.: Ictère après chlorpromazine, apparemment lié à une obstruction intrahépatique des canalicules biliaires, *Acta clin. belg.*, 10, 350, 1955.
80. Werther J. L. et Korelitz B. I.: Chlorpromazine jaundice. Analysis of twenty-two cases. *Am. J. Med.*, 22, 351, 1957.
81. Zelman S.: Liver cell necrosis in chlorpromazine jaundice (allergic cholangiolitis), *Am. J. Med.*, 27, 708, 1959.
82. Arias I. M. et Zamcheck N.: Recent developments in the understanding of chlorpromazine jaundice, *Am. J. Gastroenterol.*, 28, 371, 1957.
83. Kessler G., Halpern P. et Brody H.: Serial serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) and electrophoresis studies in thorazine-induced jaundice, *J. Lab. and Clin. Med.*, 50, 250, 1957.
84. Shay H. et Siple H.: Study of chlorpromazine jaundice, its mechanism and prevention. Special reference to serum alkaline phosphatase and glutamic oxalacetic transaminase. *Gastroenterology*, 32, 571, 1957.
85. Zelman S., Wang C. C. et Appelhanz I.: Transaminases in serum and liver correlated with liver cell necrosis in needle aspiration biopsies, *Am. J. M. Sc.*, 237, 323, 1959.
86. Lindsay S. et Shaken R.: Jaundice during chlorpromazine (thorazine) therapy: histologic study of hepatic lesions in five patients, *Arch. Path.*, 61, 84, 1956.

87. Marley E.: Non-thrombocytopenic purpura after administration of chlorpromazine hydrochloride, *Brit. M. J.*, 2, 1126, 1956.

88. Margolis L. H., Butler R. N. et Fischer A.: Nonrecurring chlorpromazine dermatitis, *Arch. Dermat. and Syph.*, 72, 72, 1955.

89. Tusques J. et Gambs A.: Accidents cutanés présentés par le personnel infirmier des hôpitaux psychiatriques manipulant la chlorpromazine (4560 RP ou Largactil): leur prévention, *Ann. méd.-psychol.*, 112, 229, 1954.

90. Friedman H. T. et Marmelzat W. L.: Adverse reactions to meprobamate, *JAMA*, 162, 628, 1956.

91. Bernstein C. et Klotz S. D.: Allergenicity of tranquilizing drugs. *JAMA*, 163, 930, 1957.

91a. Freyhan F. A.: Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds, *Am. J. Psychiatry*, 115, 577, 1959.

91b. Takamuro S. et Matsumoto Y.: Study of the eruption caused by chlorpromazine, and its therapy, especially the effect of asthremedin. *Seishin Igaku* (Clinical Psychiatry), 3, 229, 1961.

91c. Casey F. J. et coll.: Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives; a comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphénazine, and phenobarbital, *Am. J. Psychiatry*, 117, 97, 1960.

92. Delay J. et Deniker P.: Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes. Paris, Masson & Cie, 1961.

93. Rothlin E. et Wikler A.: Psychopharmacologia. Berlin, Springer-Verlag, 1960.

94. Weaver L. A. Jr et Brooks G. W.: The effect of drug-induced Parkinsonism on the psychomotor performance of chronic schizophrenics. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 133, 148, 1961.

95. Featherstone R. M. et Simon A.: *A pharmacologic approach to the study of the mind*. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, 1959.

96. Jucker E.: Chemie der psychotropen Pharmaka., *Chimia*, (Suisse) 15, 267, 1961.

97. Herr F., Stewart J. et Charest M. P.: Tranquilizers and antidepressants: a pharmacological comparison, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 134, 328, 1961.

98. Knapp D. L., Stone G. C., Hamburger W. E. et Drill V. A.: Behavioral and pharmacological studies of piperacetazine, a potent tranquilizing agent. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 135, 152, 1962.

99. *Kurland A. A., Michaux M. H., Hanlon T. E., Ota K. P. et Simopolus A. M.* : The comparative effectiveness of six phenothiazine compounds, phenobarbital and inert placebo in the treatment of acutely ill patients: personality dimensions, *J. Nerv. and Ment. Dis.*, 134, 48, 1962.

100. *Exton-Smith A. N.* : Tranquilizers and sedatives in the Elderly, *Practitioner*, 188, 732, 1962.