

Schizophrénie

Pharmacothérapie et contexte

1ère Edition Scientifique © 2024 JK Beugelink
ISBN: 9789465123707
Éditeur: Brave New Books, Amsterdam |
www.bravenewbooks.nl

Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite et/ou publiée par impression, photocopie, microfilm, Internet ou de quelque manière que ce soit sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

J.K. Beugelink, MSc Pharm

Schizophrénie

Pharmacothérapie et contexte

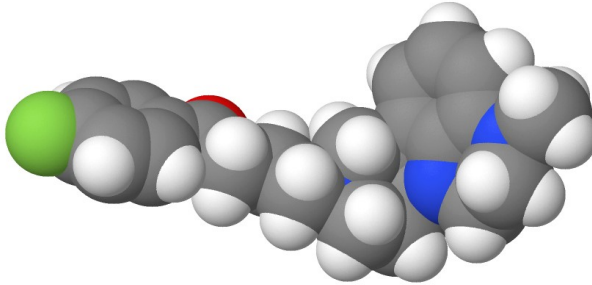
1ère Edition Scientifique

Page de contenu

Schizophrénie. Pharmacothérapie et contexte	7
1. Antipsychotiques (développements précoces)	9
2. Antipsychotiques (conventionnels, typiques)	11
3. Antipsychotiques (atypiques)	32
4. Antipsychotiques (perspectives futures)	63
5. Thérapies adjuvantes	84
6. Thérapies non pharmacologiques	126
7. Symptômes de la schizophrénie	128
8. Contexte (hypothèses sur la schizophrénie)	133
9. Contexte (facteurs étiologiques de la schizophrénie)	140
10. Références	144
11. Remerciements	164
12. À propos de l'auteur	164

Schizophrénie

Pharmacothérapie et Contexte



La molécule présentée ci-dessus représente un modèle 3D de la molécule lumateperone (un nouvel antipsychotique bien connu).

En bref, ce livre donne un aperçu de l'histoire des antipsychotiques, le traitement le plus important de la schizophrénie, une maladie controversée en raison de son nom chargé de maladies. De nos jours, on l'appelle aussi syndrome de sensibilité psychotique. Un nom différent ne change rien à la souffrance qui l'accompagne.

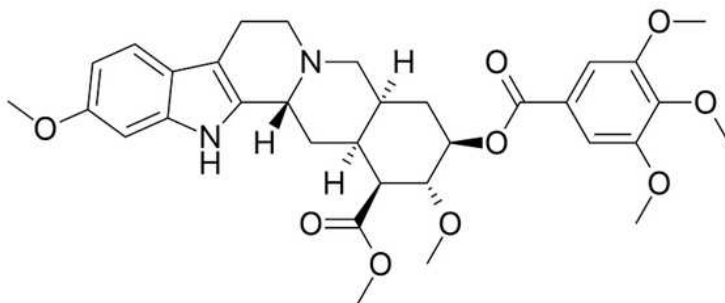
L'évolution décrite a eu un impact énorme sur la vie des patients et des membres de leur famille au cours des 7 dernières décennies.

Alors qu'au cours des siècles précédents, une atmosphère de décadence et de putréfaction entourait

cette maladie, l'image de cette maladie a énormément changé au cours des 60 dernières années en raison des médicaments spéciaux que sont les antipsychotiques. L'augmentation des connaissances sur les antipsychotiques s'est accompagnée d'une augmentation des connaissances sur la nature et le contexte de la maladie, la schizophrénie. Ce livre vise à faire la lumière sur ce sujet et à avoir un effet éclairant. On peut citer un certain nombre de développements récents. Ce livre décrit d'abord l'histoire et les processus de développement des antipsychotiques (développements précoces, antipsychotiques conventionnels, antipsychotiques atypiques et développements futurs). Ensuite, le développement des options de traitement adjuvant est décrit. Les options de traitement non pharmacologiques sont également brièvement évoquées. Enfin, les symptômes et les antécédents de la schizophrénie sont décrits. Ce livre donne un aperçu de la chimie et de la pharmacologie des antipsychotiques ainsi que des antécédents, des causes et du traitement de la schizophrénie. Dans cette première édition, certains nouveaux développements sont discutés et de nouveaux aspects sont nommés.

1. Antipsychotiques (développements précoces)

Les premiers pas vers la thérapie médicamenteuse antipsychotique ont eu lieu vers 1950. Après la Seconde Guerre mondiale, de nombreux médicaments bien connus avaient été développés pour des maladies bien connues. Le développement a pris son essor. Vers 1950, des signes sont apparus indiquant que des thérapies médicamenteuses pour les troubles mentaux (y compris la schizophrénie) pourraient même être une possibilité réelle.



Reserpine

La réserpine (Serpasil) est un alcaloïde de Rauwolfia, une substance azotée d'origine végétale issue de Rauwolfia Serpentina qui avait des propriétés antipsychotiques, mais qui est loin d'être sûre (elle peut provoquer une dépression sévère). Elle agit en épuisant les neurotransmetteurs, la dopamine, mais aussi la

sérotonine et la noradrénaline via le transporteur vésiculaire de monoamine 2 (VMAT2). Avant l'arrivée des antipsychotiques, elle était parfois utilisée, mais avec l'arrivée des antipsychotiques, elle est devenue obsolète.

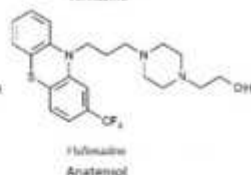
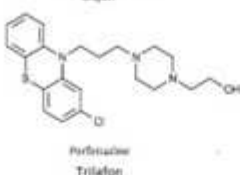
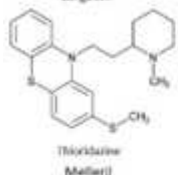
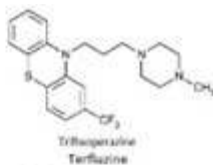
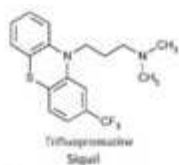
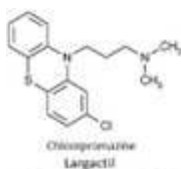
Cependant, cette substance a montré qu'il était possible de développer un traitement pharmacologique pour la schizophrénie. Auparavant, elle était difficilement traitable, ce qui a entraîné une surpopulation des institutions psychiatriques avec des traitements et des conditions inhumaines. La schizophrénie est une maladie grave et touche jusqu'à 1 % de la population totale. Le reste de ce livre montre comment, au fil du temps (surtout au cours des dernières décennies), de plus en plus de lumière a été faite sur ce qui était pendant des siècles un phénomène obscur, mais qui est maintenant considéré comme un syndrome qui est dans de nombreux cas traitable.

2. Antipsychotiques (conventionnels, typiques)

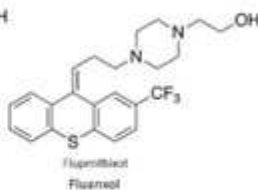
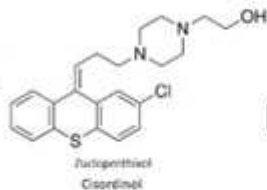
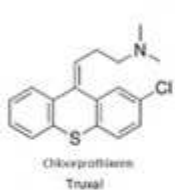
Les antipsychotiques conventionnels sont la première génération d'antipsychotiques qui ont été introduits à partir des années 1950.

Ils sont efficaces contre les symptômes positifs, où l'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux peut être un problème sérieux. On les appelle antipsychotiques conventionnels ou typiques ou neuroleptiques classiques. On peut les diviser grossièrement en phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones, diphénylbutylpipéridines et benzamides. Ces agents conventionnels bloquent les récepteurs de la dopamine dans chacun des quatre systèmes dopaminergiques du cerveau [le système mésocortical (qui provoque des symptômes secondaires négatifs et neurocognitifs), le système mésolimbique (qui combat les symptômes positifs), le système nigrostriatal (qui provoque une psycholepsie et des effets secondaires extrapyramidaux) et le système tubéroinfundibulaire (qui provoque une hyperprolactinémie et des effets secondaires sexuels)]. L'action sur le système dopaminergique nigrostriatal augmente le risque d'effets secondaires graves tels que la dyskinésie tardive (un trouble grave du mouvement tardif) et le syndrome malin des neuroleptiques par rapport à une action moins importante sur le système nigrostriatal, comme avec les antipsychotiques atypiques ultérieurs.

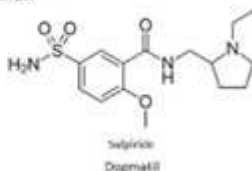
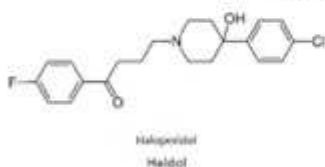
Structures chimiques des antipsychotiques
classiques/typiques :



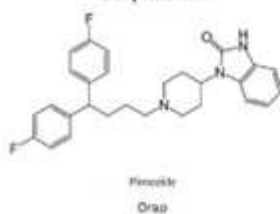
Fenothiazines



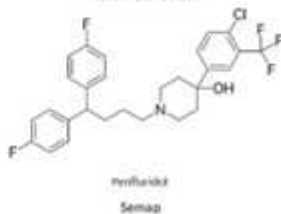
Thioxanthenen



Butyrofenon



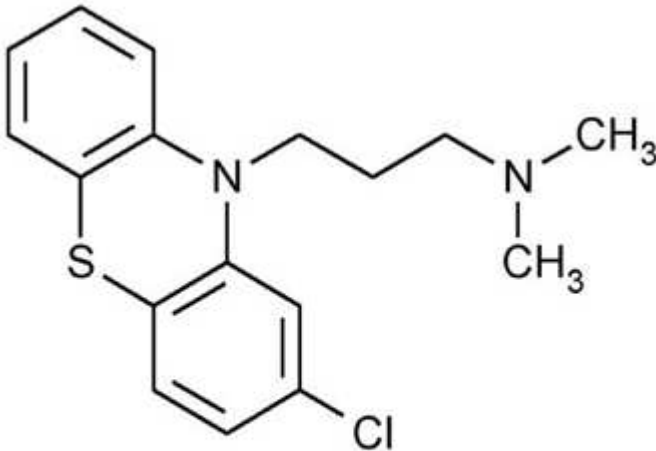
Benzamide



Difenylbutylpiperidines

Antipsychotiques typiques

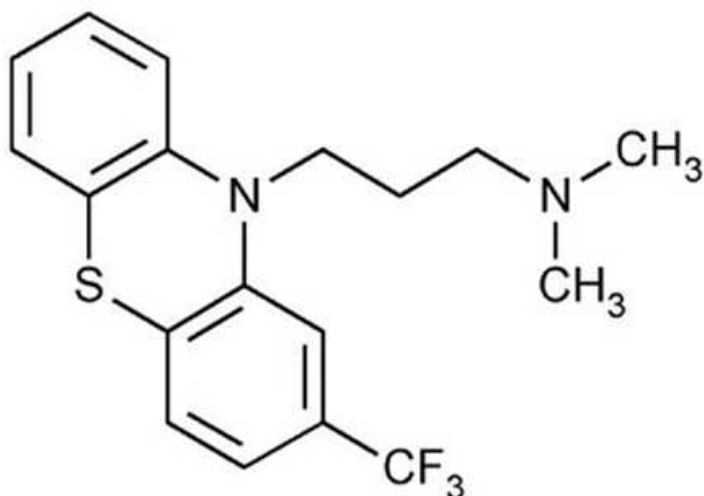
Phénothiazines :



Chlorpromazine

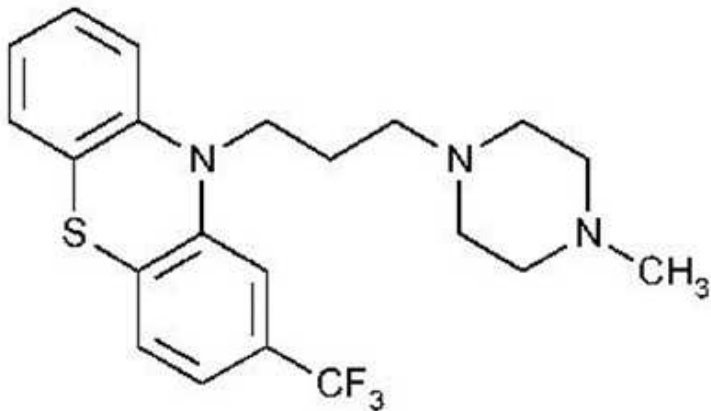
La chlorpromazine (Largactil, Thorazine) a été le premier antipsychotique phénothiazinique qui a révolutionné le traitement des patients atteints de schizophrénie en 1952. La substance présente des similitudes structurelles avec le neurotransmetteur dopamine. Elle agit en bloquant la neurotransmission dopaminergique postsynaptique. L'effet de la chlorpromazine a été découvert par hasard (c'est ce qu'on appelle la sérendipité). Il y a quelque temps, ce médicament a été retiré de divers marchés, car il existe désormais de meilleures alternatives. Au fil du temps, divers effets secondaires ont été découverts. Après

l'introduction de ce médicament, les grandes institutions psychiatriques se sont littéralement vidées. Une tendance inverse s'est installée. Les symptômes les plus frappants et les plus dérangeants de la maladie, les symptômes positifs, pouvaient désormais être traités, même si cela se faisait au prix d'effets indésirables.



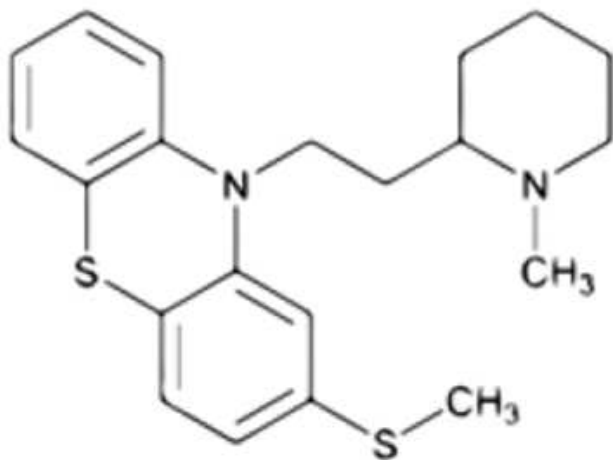
Trifluopromazine

En modifiant les ligands de la structure, des antipsychotiques plus efficaces et plus puissants ont été obtenus, comme la trifluopromazine (Siquil, Psyquil), dans laquelle l'atome de chlore a été remplacé par un groupe trifluorométhyle. Cette étude de variation de la structure est appelée étude de la relation structure-activité (SAR).



Trifluoperazine

L'utilisation d'un cycle pipéridine ou pipérazine dans la chaîne latérale a donné lieu à des antipsychotiques encore plus puissants, tels que le cycle pipérazine dans la trifluopérazine (Terfluzine).



Thioridazine

Un exemple de ligand alternatif et de cycle pipéridine dans la chaîne latérale est la thioridazine (Melleril, Mellari). Ce médicament était autrefois très connu, mais n'est plus disponible dans de nombreux pays.