Bull. Soc. Nat. Lux. 85 (1980-82), p. 49–53, 1. 7. 1985, Lux. ISSN 0304-9620

Les phénothiazines en pharmacologie

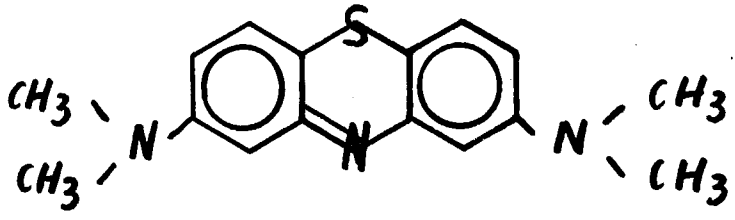
Jean KREMER

8, rue Poutty Stein

L-2554 Luxembourg

(Résumé de la conférence du 16/1/1984)

L'histoire des phénothiazines commence en 1876 avec la synthèse du bleu de méthylène par le chimiste allemand Heinrich CARO (1834–1910)

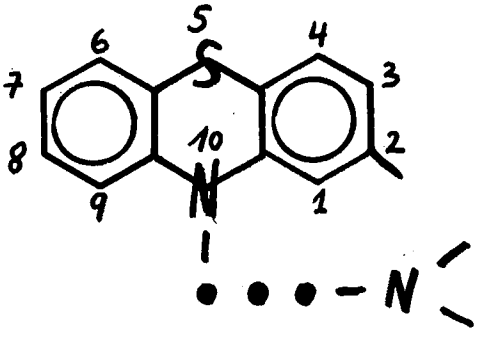


Pour cette substance on observait des effets hypnogènes et sédatifs sur le système nerveux central.

Vers 1890, le chimiste allemand Paul EHRLICH (1854–1915) montrait que le bleu de méthylène colorait dans l'organisme vivant les parasites de la malaria et constatait une faible action anti-paludéenne.

Ce fut au début des années 50, que deux médecins français H. LABORIT et P. HUGUENARD essayaient la chlorpromazine comme premier grand médicament psychiatrique en médecine.

Formule générale des dérivés de la phénothiazine.

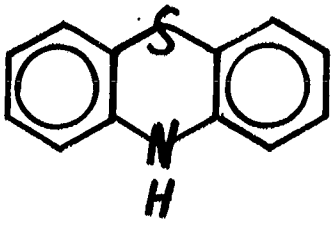


L'action qualitative et spécifique des phénothiazines dépendent surtout de la structure de la chaîne latérale (2 ou 3 atomes de carbone) qui se situe entre l'atome d'azote du noyau phénothiazine et celui du radical basique.

L'action quantitative et la tolérance vis-à-vis de l'organisme sont presque uniquement dues à la substitution électronégative ou autre en position –2 du noyau phénothiazine.

Selon ces structures, on distingue plusieurs sortes de propriétés pharmacologiques.

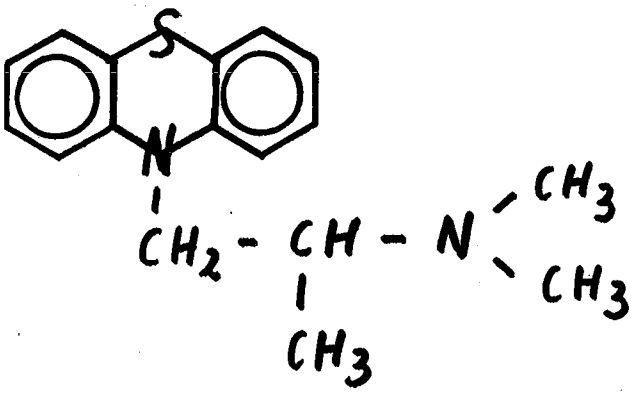
1. Propriétés insecticides et antihelminthiques



Exemple: La phénothiazine

Employée d'abord en médecine vétérinaire contre les nématodes, elle fut utilisée dans les années 40 en médecine humaine en tant que désinfectant urinaire. (Aujourd'hui remplacée dans cette catégorie par la pipérazine.)

2. Propriétés antihistaminiques (et antisérotoniques)



Exemple: La prométhazine

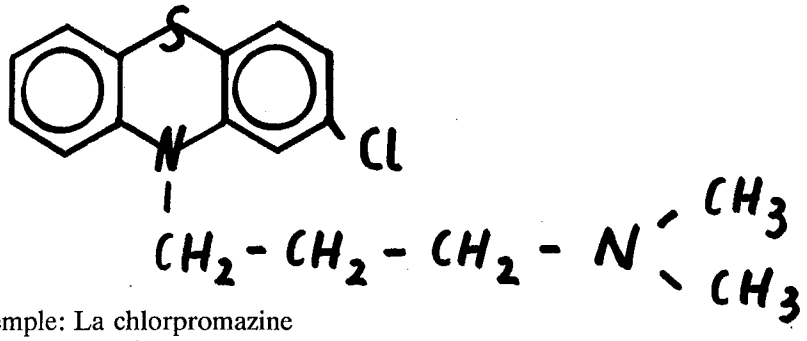
Dans la chaîne latérale, les deux atomes d'azote sont séparés par deux atomes de carbone (two carbon chain).

Ces substances sont capables de supprimer la production d'histamine – qui libérée est responsable des troubles allergiques – dans l'organisme, en bloquant, par leur structure chimique voisine, les récepteurs H_1.

Effets secondaires: Fatigue, somnolence, sécheresse de la bouche et vertiges.

Utilisée en anesthésie, la prométhazine permet d'économiser du narcotique (p. ex. l'éther etc.) On parle de «anesthésie potentialisée».

3. Propriétés neuroleptiques, antipsychotiques, sédatives et tranquillisantes (major tranquilizer)



Exemple: La chlorpromazine

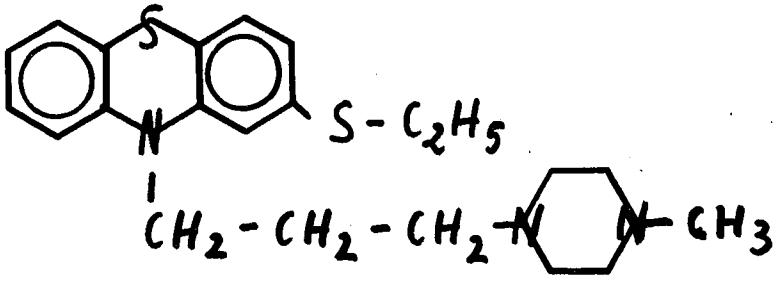
Dans la chaîne latérale, les deux atomes d'azote sont séparés par trois atomes de carbone (three carbon chain).

Elle entre dans la composition du «cocktail lytique» (qui comporte outre la chlorpromazine, la prométhazine et la péthidine = analgésique du type morphine) destiné à la pratique de «l'hibernation artificielle» (production d'un état de relaxation et sans douleur). Introduite en médecine par J. DELAY et P. DENIKER, la chlorpromazine permet en traitement prolongé, de réduire l'agitation des malades mentaux et de rendre ainsi possible un traitement symptomatique de ces désordres.

L'utilisation de médicaments de ce type, agissant à l'instar d'une «camisole chimique» a eu pour conséquence la disparition des sections d'agités dans les services de psychiatrie.

Effets secondaires: Symptomes extrapyramidaux sous forme de syndromes réversibles d'allure parkinsonienne (tremblement des membres, rigidité musculaire etc.).

4. Propriétés antiémétiques



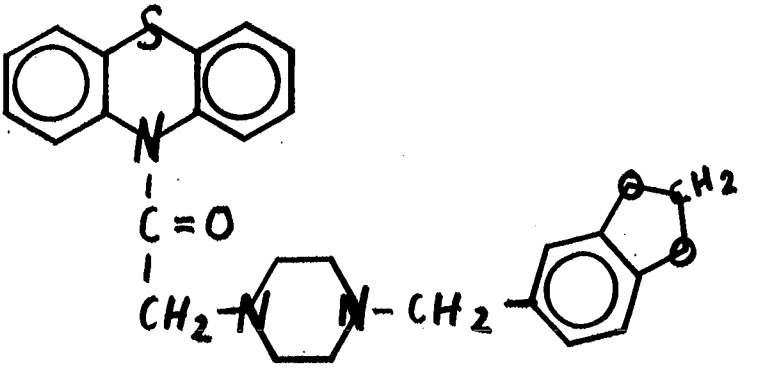
Exemple: La thiéthylperazine

Dans la chaîne latérale, les deux atomes d'azote sont séparés par trois atomes de carbone avec présence en plus d'un noyau pyridinique ou pipérazinique.

Ces composés agissent sur la zone chimio-sensible bulbaire, (medulla oblongata, chemoreceptor trigger zone) et sur le centre du vomissement. Ils sont indiqués contre la naussée, les vomissements, le mal de mer et les vertiges d'origine centrale et vestibulaire.

Effets secondaires: Somnolence et symptomes extrapyramidaux.

5. Propriétés spasmolytiques



Exemple: La fénovérine

Dans la chaîne latérale, les deux atomes d'azote sont séparés par deux atomes de carbone avec présence d'un noyau pipérazinique. L'action spasmolytique de type papavérinique, semble être due à des propriétés anticholinerges et à une inhibition de la sécrétion.

6. Propriétés antitussives (ex: diméthoxanate), analgésiques (ex: lévomépromazine) et antiparkinsoniennes (ex: diéthazine)

Celles-ci étant de moindre importance, elles ne sont énumérées ici qu'à titre indicatif dans un but d'intégralité.

Dans cette brève étude, le lecteur aura pu se faire une image de la diversité des aspects pharmacologiques des phénothiazines. Cependant, leur principal champ d'application est la neurologie et la psychiatrie, où de grands progrès ont été réalisés depuis leur introduction.

Grâce à l'un de leurs représentants, en l'occurence la chlorpromazine, et plus tard à ses dérivés, le caractère des hôpitaux neuro-psychiatriques a été changé

fondamentalement, en rendant possible à beaucoup de patients un traitement ambulatoire. La schizophrénie est devenue une maladie en grande partie curable, ce qui explique le remarquable développement que ces médicaments connaîtront certainement encore a l'avenir.

Phénothiazines: Littérature

SCHENKER und HERBST: Phenothiazine und Azaphenothiazine als Heilmittel / In Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 5, Birkhäuser Verlag, Basel, 1963

EHRHARDT / RUSCHIG: Arzneimittel (5 Bände), Verlag Chemie, Weinheim, 1972

L. FISHBEIN: Chromatography of environmental hazards, Amsterdam 1982

Adrien ALBERT: Chemie der Heterocyclen, Verlag Chemie, Weinheim, 1962

Christof STUMPF: Neuropharmakologie, Springer Verlag, New York, 1983

W. PÖLDINGER u. andere: Index psychopharmacorum, Verlag Hans Huber, Bern, 1983

F. Th. VON BRÜCKE u. andere: The pharmacology of psychotherapeutic drugs, Verlag Springer, New York, 1969

Siegfried EBEL: Synthetische Arzneimittel, Verlag Chemie, Weinheim, 1979

Hermann BADER: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Edition Medizin, Weinheim, 1982

Ernst MUTSCHLER: Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1975

H. AUTERHOFF: Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, id. Stuttgart 1974

G. KUSCHINSKY: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Verlag Georg Thieme, Stuttgart, 1976

G. LANGER und H. HEIMANN: Psychopharmaka, Verlag Springer, Berlin, 1983

J. M. PELT: Les médicaments, Editions du Seuil, 1969

W. FORTH u. andere: Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut, Mannheim, 1975.

La recherche sur les grandes maladies: La schizophrénie, Editions du Seuil

The Merck Index, 10th Edition, Merck & Co, 1983

Rote Liste 1983, Editio Cantor, 1983

Dictionnaire Vidal, 1983