

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD

FACULTÉ DE MÉDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي

والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**THÈME :**

**L'évaluation de l'hépatotoxicité liée à la prise des antipsychotiques typiques versus atypiques chez les patients suivis au service psychiatrie au CHU Tlemcen**

**Présenté par :**

**SEFRAOUI Imane**

**NEDJAR Khawla**

*Soutenu le 07/07/2019*

**Le Jury**

**Président :**

Pr A. RAHOUI

Maître de conférences « B » en psychiatrie au CHU Tlemcen

**Membres :**

Dr N.SEDJELMACI

Maitre assistante en toxicologie

Dr M.HADDOU

Maitre assistante en biochimie

**Encadreur :**

Pr H. BOUCIF

Maître de conférences « A » en psychiatrie au CHU Tlemcen

**Co-encadreur :**

Dr W. BOUABDALLAH

Assistante en psychiatrie au CHU Tlemcen

## *Remerciements*

En préambule ce mémoire nous remercions ALLAH le tout puissant, qui nous a aidé et nous a donné la patience d'accomplir ce Modeste travail et le courage durant ces longues années d'étude.

À notre présidente de jury Docteur RAHOUI, nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous avons toujours admiré l'ampleur de vos connaissances, votre modestie et vos qualités humaines. Veuillez trouver ici, le témoignage de notre admiration et de notre respect.

À notre encadreur

Professeur BOUCIF, vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail, et vous nous avez permis grâce à vos compétences de le mener à terme. En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

Nos remerciements les plus profonds s'adressent à notre co-encadreur Docteur BOUABDALLAH, assistante en psychiatrie, pour son soutien, sa gentillesse, sa disponibilité et ses conseils tout au long de ce travail.

Nous tenons également à témoigner notre reconnaissance au Docteur MANAA, pour toute l'aide qu'il nous a apportée durant ce travail

Nous remercions sincèrement l'équipe médicale auprès de laquelle nous avons travaillé, avec lesquelles nous avons partagé tant de choses, sur le plan professionnel, mais aussi sur le plan humain

Merci pour vos conseils, merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience

Au personnel du service de psychiatrie:

Les infirmiers : Samia ;Fatiha ; Asma ; Saliha ; Fatima ; Soumia et monsieur Farhah

Aux secrétaires : Abdeslam ;Hidayat

Au agent de sécurité : Abderahim

Merci pour votre aide

## *Dédicaces*

Je dédie ce modeste travail particulièrement à mes chers parents, qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection pour tout ce qui ils ont fait pour que je puisse atteindre mon rêve. Que Dieu vous protège et vous procure santé et longue vie

Très chère maman,

Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir .Tout ce que je peux t'offrir ne pourra pas exprimer l'amour et la reconnaissance que je porte.

Très cher papa,

L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. je te remercie énormément pour tous tes sacrifices pour moi durant mon cursus.

A mon adorable sœur WAHIBA, son mari FAICAL, ma belle princesse Bouchra et mon beau prince MOHAMED CIRAJ. je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon cher frère MOHAMED AYMEN, je te souhaite un avenir plein de joie et de réussite.

A ma petite sœur WIDAD, je vous souhaite un bon courage et que Dieu te réalise tous tes rêves.

A mes grandes mères, que Dieu vous préserve et vous procure santé et longue vie.

A mes tantes, mes oncles et toute ma famille.

A ma copine ESMAA, tu es très proche de mon cœur, je te souhaite une vie pleine de joie et de réussite.

A mon binôme KHAWLA que j'aime très fort, je te remercie pour ton soutien et ton aide.

A mes amies : Nawel, Salima, Atika Halima

A tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce modeste travail.

A toute ma promotion avec laquelle j'ai partagé des moments inoubliables.

A tous ceux qui me sont chers.

*...IMANE*

## *Dédicaces*

A ma mère, qui n'a jamais vu l'école, qui n'a jamais appris à lire ni à écrire, mais elle nous a toujours incité à étudier.

A mon père, ce grand homme qui a fait tant des sacrifices pour qu'on puisse étudier et réussir dans nos études.

A Abderrazek, mon frère, mon ami, ma source d'inspiration, j'ai beau cherché les mots pour te remercier et te dire à quel point je tiens à toi mais seul dieu sache combien tu compte pour moi merci et mille merci pour ce que tu as fait pour moi.

A Ikram, mon âme sœur, tes conseils et ton soutien m'ont toujours illuminé le chemin comme toi tu as toujours illuminé ma vie.

A Fouad, mon petit frère, grand à mes yeux, et aux jours qui nous ont réuni pour réviser ensemble et partager les morceaux de chocolat.

A Tayeb, mon très cher mari, ton sacrifice, ton soutien, ta gentillesse, ta compréhension, ton aide m'ont permis de réussir ce travail.

A ma belle-mère, à mon beau père que dieu vous accorde santé et longue vie.

A mes beaux frères : Mohammed et Ryad.

A toute ma famille et ma belle famille.

A mon binôme IMANE que j'aime très fort et je la remercie pour son aide, son soutien et sa Compréhension.

A mes amies : Nawel, Atika Halima, Salima.

A tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce modeste travail.

A toute ma promotion avec laquelle j'ai partagé des moments inoubliables.

A tous ceux qui me sont chers.

*...KHALWA*

## Sommaire

Liste des abréviations.....	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures .....	12
Partie théorique.....	14
Introduction générale : .....	15
<b>CHAPITRE I.....</b>	<b>17</b>
Les troubles mentaux .....	17
2-Historiques :.....	18
3-Épidémiologie.....	18
4-Les troubles psychotiques :.....	19
5- Les troubles bipolaires :.....	21
7- Les troubles psychotiques induits par des substances/médicaments :.....	22
8 Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) :.....	22
9- Les troubles de la personnalité : .....	22
10- Les troubles de comportement et attitude thérapeutique : .....	23
<b>CHAPITRE II .....</b>	<b>24</b>
Les antipsychotiques .....	24
1-L’historique .....	25
2-Définition :.....	26
3-Classification : .....	26
4-Mode d’action :.....	29
5-Pharmacocinétique :.....	30
6-Indications : .....	31
7-Contre-indication : .....	31
8-Interactions médicamenteuses : .....	32
Neuroleptiques conventionnels d’action prolongée ou à libération prolongée :.....	32
Les antipsychotiques de deuxième génération :.....	37
1-L’historique : .....	37
2-Classification .....	37
4-Mécanisme d’action :.....	40
6-Indications : .....	43
7-Contre-indications : .....	44
8-Les effets indésirables : .....	45
9-Principales interactions médicamenteuses :.....	47
Neuroleptiques conventionnels d’action prolongée ou à libération prolongée :.....	47

<b>CHAPITRE III</b> .....	50
La physiologie hépatique .....	50
2-Histologie de foie : .....	52
3-Fonctions hépatiques : .....	53
4-Examens et test des enzymes hépatiques : .....	57
<b>CHAPITRE IV</b> .....	61
l'hépatotoxicité des antipsychotiques .....	61
1- Hépatotoxicité et iatrogène : .....	62
2-Définition de l'hépatotoxicité médicamenteuse : .....	63
3- Mécanisme de l'hépatotoxicité : .....	64
4-Facteurs favorisant l'hépatotoxicité médicamenteuse : .....	65
5-Atteintes hépatiques causées par les médicaments : .....	65
6-Recommandations et prévention : .....	68
La Partie pratique .....	70
1-Introduction : .....	71
2-But de l'étude : .....	72
3-Matériels et méthodes : .....	72
3-1-L'objectif principal : .....	72
3-2-Objectifs secondaires : .....	72
4-Type de l'étude : .....	72
5-Population de l'étude : .....	73
6-Déroulement de l'étude : .....	74
7-Planification de l'étude : .....	74
8-Méthode utilisée pour l'enregistrement des résultats des tests hépatiques : .....	74
9-Manipulateurs : .....	75
10-Matériel utilisé: .....	76
10-1-Description de système : .....	76
11-Traitement statistique des données : .....	79
2-Caractérisation clinique et thérapeutique de la population d'étude : .....	83
3-Résultats des bilans hépatiques de la population : .....	88
4-Caractéristiques quantitatives de la population d'étude : .....	92
5- Description des résultats de l'étude : .....	94
<b>CHAPITRE VI</b> .....	103
Discussion .....	103
Conclusion : .....	108
Bibliographie : .....	120



## Liste des abréviations

**5-HT** : 5-HydroxyTryptamine ou Sérotonine.

**Acétyl CoA** : Acétyl-coenzyme A

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**AMM** : L'autorisation de mise sur le marché

**APA** : Antipsychotiques atypiques

**APT** : Antipsychotiques typiques

**ASAT** : Aspartate aminotransférase

**ATCD** : Antécédents

**BIL** : Bilirubine

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**CMV** : Cytomégalovirus

**CP** : Comprimé

**CYP** : Cytochrome P

**D2** : Récepteurs de la Dopamine

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DILI** : Drug induced liver injury

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

**EBV** : Epstein-Barr virus

**FNS** : Numération de la formule sanguine

**G/L** : Gramme par litre

**GAMMA GT** : Gamma-Glutamyl-Transpeptidases

**H** : Heure

**HAV** : Hépatite virale A

**HBV** : Hépatite virale B

**HCV** : Hépatite virale C

**HDL** : High density lipoprotein

**HDV** : Hépatite virale D

**HEV** : Hépatite virale E

**HIV** : Virus d'immunodéficience humaine

**IM** : Intramusculaire

**IMC** : L'indice de masse corporelle

**INJ** : Injectable

**KG** : Kilogramme

**LDL** : Low density lipoprotein

**LNS** : Limite normale supérieure

**LSD** : Diéthyllysergamide

**M** : Mètres

**Mg** : Milligramme

**N** : Nombre

**NAP** : Neuroleptiques à action prolongée

**NL** : Neuroleptiques

**Nm** : Nanomètre

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**PAL** : Phosphatase alcaline

**QT** : Intervalle QT (électrocardiogramme)

**R** : Rapport

**RBP** : Retinol binding protein

**Rcp** : Récepteurs

**SNC** : Système nerveux central

**SOL BUV** : Solution buvable

**TOC** : Troubles obsessionnels compulsifs

**TP** : Taux de prothrombine **TQ** : Temps de Quick

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Activités des neuroleptiques sur le système nerveux centrale.....	32
<b>Tableau 2</b> : Pharmacocinétiques des antipsychotiques typiques.....	33
<b>Tableau 3</b> : Classification des antipsychotiques atypiques.....	40
<b>Tableau 4</b> : Pharmacocinétiques des antipsychotiques atypiques.....	46
<b>Tableau 5</b> : Contre-indications aux antipsychotiques atypiques.....	48
<b>Tableau 6</b> : Conditions de prélèvements et de conservation des paramètres hépatiques.....	63
<b>Tableau 7</b> : valeurs usuelles du bilan hépatique.....	83
<b>Tableau 8</b> : Description de la population selon les paramètres quantitatifs.....	102
<b>Tableau 9</b> : Description des résultats qualitatifs.....	104
<b>Tableau 10</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatiques et le sexe.....	105
<b>Tableau 11</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et les habitudes toxiques.....	106
<b>Tableau 12</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et les ATCD personnels.....	107
<b>Tableau 13</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatique en fonction des antécédents familiaux.....	108
<b>Tableau 14</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et l'automédication par paracétamol.....	108
<b>Tableau 15</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatique en fonction de l'usage de la phytothérapie.....	109
<b>Tableau 16</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et l'usage de compliments alimentaires.....	110
<b>Tableau 17</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise d'antipsychotique typique.....	111
<b>Tableau 18</b> : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise d'antipsychotique atypique.....	112

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Structure chimique des phénothiazines.....	29
<b>Figure 2</b> : Structure chimique des thioxanthènes .....	29
<b>Figure 3</b> : Structure chimique des butyrophénones.....	30
<b>Figure 4</b> : Structure chimique des benzamides.....	30
<b>Figure 5</b> : Les voies dopaminergiques.....	31
<b>Figure 6</b> :Structure chimique des benzamides.....	40
<b>Figure 7</b> :Structure chimique d'Amisulpiride.....	40
<b>Figure 8</b> :Structure chimique de Sultopride.....	41
<b>Figure 9</b> :Structure chimique de Quétiapine, Olanzapine et Clozapine.....	41
<b>Figure 10</b> :Structure chimique de Sertindole et Respirédone.....	42
<b>Figure 11</b> : Structure chimique de Ziprasidone.....	42
<b>Figure 12</b> : Structure chimique de Dibenzo-oxazépine.....	42
<b>Figure 13</b> : Structure chimique d'Aripiprazole.....	43
<b>Figure 14</b> : Structure chimique de RISPERDALCONSTA LP.....	51
<b>Figure 15</b> : Organisation du foie.....	55
<b>Figure 16</b> : Différentes types de cellules .....	56
<b>Figure 17</b> : Voie d'utilisation de glucose dans la cellule.....	57
<b>Figure 18</b> : Cycle de l'urée.....	59
<b>Figure 19</b> : Réactions de biotransformation.....	60
<b>Figure 20</b> : Tube héparine en vert, tube citrate en bleu.....	82
<b>Figure 21</b> : Représente une vue de l'ensemble de matériel.....	84
<b>Figure 22</b> : Répartition des patients selon le sexe .....	89
<b>Figure 23</b> :Répartition des patients selon le tranche d'âge .....	89
<b>Figure 24</b> : Répartition des patients selon le sexe et le tranche d'âge .....	90

<b>Figure 25</b> :Répartition des patients selon la situation familiale.....	90
<b>Figure 26</b> :Répartition des patients selon les habitudes toxiques .....	91
<b>Figure 27</b> :Répartition des patients selon la profession.....	91
<b>Figure 28</b> :Répartition des patients selon le diagnostic.....	92
<b>Figure 29</b> :Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation .....	92
<b>Figure 30</b> :Répartition des patients selon les antécédents de prise des antipsychotiques .....	93
<b>Figure 31</b> :Répartition des patients selon les antécédents familiaux de prise des antipsychotiques .....	93
<b>Figure 32</b> :Répartition des patients selon l'usage de l'automédication au paracétamol.....	94
<b>Figure 33</b> :Répartition des patients selon l'usage de la phytothérapie et les aliments alimentaires .....	94
<b>Figure 34</b> :Répartition des patients selon le traitement reçu .....	95
<b>Figure 35</b> :Répartition des patients selon le médicament prescrit .....	96
<b>Figure 36</b> :Répartition des patients selon la perturbation hépatique .....	97
<b>Figure 37</b> :Répartition des patients selon les résultats de rapport de l'hépatotoxicité .....	98
<b>Figure 38</b> :Répartition des perturbations de bilan hépatique en fonction des médicaments de la classe antipsychotiques typique.....	99
<b>Figure 39</b> :Répartition de perturbations de bilan hépatique en fonction des médicaments de la classe des antipsychotiques atypiques.....	101

# Partie théorique

## **Introduction générale :**

La psychiatrie est une discipline médicale consacrée à l'étude et au traitement des maladies mentales. Elle porte même dans sa pratique actuelle, les traces de son évolution historique.

Dès l'antiquité, les médecins grecs et romains et plus tard les médecins arabes ont tenté de séparer la folie du magique et du surnaturel(1).

Le XIXe siècle a été celui du traitement moral de la folie, jusqu'au milieu du XXe siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (bromure, chloral, barbituriques). Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes. Certaines méthodes de chocs (coma insulinaire, électrochocs) ont également été utilisées, mais de manière non spécifique.

En 1952, Delay et Deniker ont posé les principes de la cure neuroleptique et ont précisé les indications de la chlorpromazine (Largactil®) utilisée seule dans les psychoses aiguës(2,3).

Les neuroleptiques ont été considérés dès leur invention comme des médicaments ayant une action antipsychotique, c'est-à-dire réduisant les symptômes observés dans les troubles psychotiques (Délire, hallucination, agitation) ; mais ils ont aussi un rôle anti-déficitaire en agissant sur les symptômes négatifs de la schizophrénie(4).

C'est pour cela ces neuroleptiques de première génération plus précisément Largactil et Halopéridol, ont révolutionné le traitement de la maladie mentale et la prise en charge des malades psychotiques, et ils ont constitué la base de la psychopharmacologie(2).

La terminologie neuroleptique qui signifie littéralement « qui prend le nerf » a été proposée par Delay et Deniker à cause des effets secondaires neurologiques de ces molécules, mais ils peuvent présenter aussi des troubles endocriniens et cardiovasculaires, en relevant au second plan la tolérance hépatique. Les neuroleptiques classiques fréquemment la chlorpromazine peuvent provoquer une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voir une cytolyse hépatique. Ces effets secondaires fréquents et gênants compromettent l'observance médicamenteuse, c'est la raison qui a poussé les chercheurs à faire d'énormes efforts pour pouvoir créer une nouvelle génération dite antipsychotique atypique qui est plus efficace sur les symptômes psychotiques et mieux tolérés(2,4).

Des études récentes ont montré qu'on ne peut pas trouver les perturbations des enzymes hépatiques seulement avec les antipsychotiques typiques, mais aussi avec les antipsychotiques atypiques, mais une hépatotoxicité grave avec ces agents est peu fréquente voir rare(5).

À partir de ce que nous venons de développer se pose la question suivante : est-ce qu'il y a une relation entre la prise d'antipsychotiques typiques et atypiques et l'apparition d'une toxicité hépatique ?

L'objectif principal dans ce mémoire est d'étudier la relation entre la prise d'antipsychotiques et l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients suivis au niveau de service de psychiatrie, du CHU Tlemcen.

Le but principal dans ce travail est prendre conscience de la gravité de l'hépatotoxicité liée à la prise des antipsychotiques par les médecins traitants et le personnel du service de psychiatrie, et d'adapter en conséquence la surveillance clinique et thérapeutique des patients.

L'hypothèse de ce travail est que l'apparition d'une hépatotoxicité grave est plus fréquente chez les patients traités par antipsychotiques typiques (classiques) que chez les patients traités par les antipsychotiques atypiques.

Pour pouvoir répondre à notre question, on a effectué une étude observationnelle reposant sur la comparaison entre le bilan hépatique avant et après la prise de médicament antipsychotique atypique ou typique chez les malades suivis au service de psychiatrie CHU Tlemcen.

# **CHAPITRE I**

## **Les troubles mentaux**

## **1-Introduction :**

Maladie de l'esprit, de la pensée. Selon leur gravité, on distingue différents types de maladies mentales. Les plus graves sont les psychoses, qui altèrent profondément la perception de la réalité ainsi que le comportement affectif et social du sujet ; les névroses sont à la différence des psychoses, des affections moins profondes au cours desquelles le sujet reste conscient du caractère pathologique de ces troubles. Entre les deux se situent les troubles de personnalité comme les états limites, les troubles de comportement et les affections psychosomatiques.

Il existe aussi des troubles mentaux directement en rapport avec une maladie physique comme des séquelles des traumatismes crâniens ou certaines maladies génétiques(1).

## **2-Historiques :**

Le mot psychose provient des mots grecs : « psyche » signifiant l'âme et le « osis » signifiant l'anomalie, ce terme fut introduit en 1845 par Ernst Von Feuchtersleben pour désigner l'aliénation mentale. Il est créé en alternative aux mots de démence, folie, manie, ou vésanie, ce dernier signifiant dérèglement, égarement de l'esprit (vesanus : insensé)(6).

Ernst Von Feuchtersleben, médecin viennois, est issu du courant philosophique du romantisme allemand. Ce courant a mis l'accent sur l'irrationalité, l'inconscient, la sexualité, le contact avec la nature et les valeurs individuelles, en s'opposant à l'esprit des lumières des écoles françaises et anglaises empiriques et rationalistes où est cultivé l'espoir d'une explication scientifique à tous les troubles mentaux. La création du terme de psychose est significative de l'esprit du romantisme : psychose signifiant trouble mental en général, alors que le terme de névrose créé par William Cullen en 1776 renvoie à une atteinte des nerfs du système nerveux, qui désigne « toutes les affections étranges du sentiment ou du mouvement qui sont sans fièvre » et dont certaines seulement se traduisaient par des troubles mentaux(7).

Avant la description de Bleuler, les patients présentant un tableau que l'on a qualifié ultérieurement de schizophrénique recevaient le diagnostic de démence précoce selon la définition du psychiatre allemand Emil Kraepelin, qui a posé les fondements d'une séparation nette entre troubles psychotiques et troubles névropathes. Plus tard, Sigmund Freud a repris la séparation entre psychose et névrose dans son système psychopathologique(1).

Eugène Minkowski a abordé les psychoses sous un angle phénoménologique, Henri Ey sous une conception de l'organodynamisme. Jean Bergeret, psychanalyste a été l'un de ceux qui a défini la conception de psychose comme une structure regroupant notamment la schizophrénie, la paranoïa, la psychose maniaco-dépressive(8).

## **3-Épidémiologie :**

Les troubles psychotiques, toutes causes confondues, touchent environ 2 à 3% de la population. Ils affectent tant les jeunes que les adultes, sans différence quant à l'origine ethnique, à la condition sociale ou économique et à l'éducation. Les troubles psychotiques débutent habituellement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, ils sont généralement plus précoces chez les hommes (18-25ans) que chez les femmes (20-35ans)(9,10).

#### **4-Les troubles psychotiques :**

##### **4-1-Les psychoses aiguës :**

Il existe deux formes différentes ça dépend la durée des symptômes psychotiques :

##### **4-1-1-Trouble psychotique bref :**

Un trouble psychotique bref consiste en des idées délirantes, des hallucinations ou d'autres symptômes psychotiques pendant au moins 1 jour, mais pendant < 1 mois, avec finalement retour au fonctionnement pré morbide. Elle est généralement provoquée par un stress sévère chez un patient sensible(12).

Le trouble psychotique bref est rare. Les troubles de la personnalité préexistants (paranoïaques, histrioniques, narcissiques, schizotypiques, limites) prédisposent à son apparition. Un événement stressant majeur, tel que la perte d'une personne aimée peut favoriser l'apparition du trouble(11,12).

Le trouble entraîne au moins un symptôme psychotique :

- Hallucinations
- Désorganisation du discours
- Comportement désinhibé ou catatonique(11).

##### **4-1-2-Le trouble schizophréniforme :**

Est caractérisé par des symptômes identiques à ceux de la schizophrénie, mais qui durent  $\geq 1$  mois à < 6 mois. La psychose correspond à des symptômes tels que des idées délirantes, des hallucinations, des pensées et paroles désorganisées et des comportements moteurs étranges et inadéquats (dont la catatonie) qui indiquent une perte de contact avec la réalité. La présentation de la schizophrénie à son début permet souvent de suspecter le diagnostic. Il faut également exclure une psychose secondaire à l'abus de substances ou à un trouble organique. La distinction entre le trouble schizophréniforme et la schizophrénie chez un patient sans aucun symptôme psychotique précédent repose sur la durée des symptômes. Si la durée des symptômes ou du handicap excède 6 mois, le patient ne remplit plus les critères diagnostiques du trouble

schizophréniforme, et le diagnostic est probablement celui de schizophrénie, bien que la psychose aiguë puisse évoluer également vers des troubles psychotiques de l'humeur, tels que les affections bipolaires ou schizoaffectives. Souvent, pour établir le diagnostic et le traitement adéquat, une observation longitudinale est appropriée(13).

Un traitement par des antipsychotiques et un traitement de soutien psychosociologique sont indiqués. Après la disparition des symptômes, un traitement pharmacologique est poursuivi pendant 12 mois, puis diminué progressivement, diminution accompagnée d'un suivi attentif à la recherche d'une éventuelle recrudescence des symptômes psychotiques(13).

## **4-2-Les psychoses chroniques :**

### **4-2-1-La schizophrénie :**

Est une affection psychotique, d'expression très variée. Elle touche 1 % de la population mondiale. Les troubles commencent entre 15 et 30 ans et évoluent sur la vie entière. De nombreuses hypothèses existent sur ses causes, mais son origine reste inconnue. Actuellement les chercheurs pensent que l'addition de facteurs génétiques et de stress psychologiques et environnementaux créerait une vulnérabilité, permettant le développement des troubles. Elle peut avoir un impact important sur l'adaptation sociale et entraîner une grande souffrance chez la personne et ses proches. Trouble qui aboutit à une désorganisation de la personnalité et altère sévèrement le rapport à la réalité(14).

La prévalence sur la vie entière est d'environ 1% en population générale .La prévalence ponctuelle varie entre 2 et 2,5%.Il existe une surmortalité élevée chez les schizophrènes, notamment par suicide, estimée à 10%(15).

Schizophrénie a des formes évolutives différentes (continue, épisodique avec déficit progressiste, épisodique rémittente, en rémission plus ou moins durable)(14).

### **4-2-2- Le trouble délirant :**

Le trouble délirant persistant est caractérisé par des idées délirantes (fausses convictions) qui persistent pendant au moins 1 mois, sans autres symptômes de la schizophrénie(16).

Le trouble délirant se distingue de la schizophrénie par la présence d'idées délirantes sans autres symptômes de schizophrénie(16).

Contrairement à la schizophrénie, les troubles délirants sont relativement rares. Le début se manifeste généralement vers le milieu de la vie ou à un âge adulte tardif. Le fonctionnement psychosociologique n'est

pas compromis comme dans la schizophrénie et les handicaps dérivent habituellement directement de la conviction délirante(16).

#### **4-2-3- Le trouble schizoaffectif :**

Le trouble schizoaffectif est envisagé lorsqu'un patient atteint d'une symptomatologie du registre schizophrénique présente également des symptômes du registre des troubles de l'humeur. Le diagnostic requiert que les symptômes thymiques (dépressifs ou maniaques) soient présents pendant la majeure partie de la durée totale de la maladie, simultanément avec  $\geq 2$  symptômes de la schizophrénie (délire, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs) (17).

La distinction entre un trouble schizoaffectif, une schizophrénie et un trouble de l'humeur peut nécessiter une évaluation longitudinale des symptômes et de leur évolution.

Le pronostic est relativement plus favorable que celui de la schizophrénie, mais il est moins bon que celui des troubles de l'humeur(17).

#### **4-2-4-La schizophrénie résistante :**

La notion de schizophrénie résistante pourrait ainsi être traduite suivant deux axes de compréhension : d'une part, comme la persistance des symptômes schizophréniques chez un patient soumis à un traitement médicamenteux supposé efficace ; ou, d'autre part, comme l'inefficacité des traitements disponibles dans certaines formes de schizophrénies non clairement étiquetées(18,19).

#### **5- Les troubles bipolaires :**

Qui sont aussi connus sous le nom de psychose maniacodépressive sont des maladies qui entraînent des dérèglements de l'humeur se manifestant par des phases tant de dépression que d'excitation (manies). Ces phases apparaissent soit en réaction au stress, soit sans raison apparente et peuvent être d'intensité variable et s'entrecouper de périodes de stabilité.

Les premiers symptômes se déclenchent généralement entre l'âge de 15 et 25 ans. Par contre, les symptômes plus graves apparaissent habituellement vers l'âge de trente ans(14,20).

#### **6- Dépression à symptomatologie psychotique :**

Appelée aussi dépression psychotique ou mélancolie délirante, pour pouvoir poser ce diagnostic, le patient doit présenter les critères d'un épisode dépressif sévère s'accompagnant d'idées délirantes, d'hallucination ou d'une stupeur dépressive(21).

Du point de vue pharmacologique, les recommandations de l'association américaine de psychiatrie préconisent en première intention l'association d'un antidépresseur à un antipsychotique ; malgré que cette combinaison s'avère statistiquement pas supérieure en termes de réponse au traitement(21).

## **7- Les troubles psychotiques induits par des substances/médicaments :**

Sont caractérisés par des hallucinations et/ou des confusions en raison des effets directs d'une substance ou du retrait d'une substance en l'absence de confusion(22).

Les épisodes de pharmaco psychose sont fréquents dans les services d'urgence et les centres de crise. Il y a beaucoup de substances déclenchantes, dont l'alcool, les amphétamines, le cannabis, la cocaïne, les hallucinogènes, les opiacés, la phencyclidine (PCP), et les sédatifs/hypnotiques. Pour être considéré comme une pharmaco psychose, les hallucinations et les délires doivent être plus graves que ceux qui accompagnent généralement l'intoxication ou le sevrage de substances simples, bien que le patient puisse aussi être en état d'ébriété ou de sevrage(22).

Les symptômes sont souvent de courte durée, disparaissant peu après l'élimination du produit causal, mais la psychose déclenchée par les amphétamines, la cocaïne, ou le PCP peut persister pendant plusieurs semaines. Certains jeunes qui ont des prodromes ou les premiers stades de la schizophrénie ou consomment des substances qui peuvent induire des psychoses, il est important d'obtenir une anamnèse complète, notamment de rechercher des symptômes mentaux antérieurs avant de conclure que la psychose aiguë est due à la consommation de substances(22).

## **8 Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) :**

Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes suffisamment sévères pour entraîner une perte de temps, un sentiment marqué de souffrance ou une déficience significative du fonctionnement habituel. L'obsession est définie comme des idées, des pensées, des impulsions ou des représentations persistantes, vécues comme importunes et inappropriées et entraînant de l'anxiété ou une souffrance importante(14,23).

La compulsion est définie comme un comportement répétitif ou des actes mentaux dont le but est de prévenir ou de réduire l'anxiété ou la souffrance (ne recherche ni plaisir, ni satisfaction)(14,23).

En cas de TOC résistant au traitement ; d'autres molécules comme les antipsychotiques "atypiques", risperidone ou olanzapine (hors AMM) peuvent être essayées en association avec les antidépresseurs dans le but de potentialiser l'effet anti-obsessionnel de l'antidépresseur(24).

## **9- Les troubles de la personnalité :**

Ils sont définis comme des modes durables des conduites et de l'expérience vécue qui dévient notablement de ce qui est attendu dans la culture de l'individu. Ces modes sont envahissants, rigides et inadaptés, établis dans le temps, sources de souffrance ou d'une altération du fonctionnement(14,25).

Chaque trouble de personnalité possède des caractéristiques particulières qui permettent de l'identifier selon le DSM-IV.

### **Groupe A**

- Le trouble de personnalité paranoïde
- Le trouble de personnalité schizoïde
- Le trouble de personnalité schizotypique

### **Groupe B**

- Le trouble de personnalité antisociale
- Le trouble de personnalité limite (ou borderline)
- Le trouble de personnalité histrionique
- Le trouble de personnalité narcissique

### **Groupe C**

- Le trouble de personnalité évitant
- Le trouble de personnalité dépendante
- Le trouble de personnalité obsessionnelle compulsive(14).

## **10- Les troubles de comportement et attitude thérapeutique :**

Les troubles du comportement sont définis comme des actions irritantes, perturbatrices, nuisibles ou déviantes de la norme et qui tendent, par nature, à être récurrentes comme l'abus physique ou verbal, la résistance aux soins,

Les gestes répétitifs, l'errance, l'agitation, la méfiance, le déshabillage et le comportement sexuel inappropriés, etc. Ils sont aussi parfois appelés troubles de la conduite, comportements agressifs perturbateurs ou comportement d'agitation pathologique. Ils peuvent se retrouver associés à un ou à plusieurs troubles mentaux et peuvent varier d'intensité selon les personnes, le contexte, l'environnement et la sévérité des troubles mentaux(14).

# **CHAPITRE II**

## **Les antipsychotiques**

## Les antipsychotiques de première génération :

### 1-L'historique

Les antipsychotiques classiques sont des médicaments modifiant le fonctionnement du système nerveux central, comme les opiacés ou les anticholinergiques, sont utilisés dans le traitement des troubles mentaux, depuis des centaines d'années.

Ils sont partis d'un précurseur synthétisé dès 1883 par un allemand (Bernsthen) la phénothiazine.

En 1933, Sakel introduisait le coma insulinaire provoqué par injection (réalisant une hypoglycémie profonde), suivis d'un sucrage progressif. On espérait alors une guérison rapide de la schizophrénie(26).

En réalité, la technique fut utilisée pendant des dizaines d'années sans jamais être testée scientifiquement. Lorsque cela fut fait, on se rendit compte que les comas insulinaires n'avaient absolument aucun effet spécifique par rapport à l'anesthésie, tandis qu'ils provoquaient des effets secondaires particulièrement graves, dont l'obésité, les lésions cérébrales et la mort(27).

En 1934 et jusque après-guerre, on s'intéressa aux propriétés anti malariques de ce produit Les résultats ne furent pas probants, mais par contre, on découvrait ses propriétés antihistaminiques et sédatives et cela a abouti à la mise au point d'un précurseur, encore commercialisé aujourd'hui : la prométhazine (Phenergan)(26).

Ces travaux aboutirent à un échec et Laborit continua néanmoins ses recherches sur l'intérêt de la prométhazine associée aux anesthésiants et à des procédés d'hibernation. Dans cette optique, Rhône-Poulenc lui procura un nouveau produit synthétisé en 1950 : la chlorpromazine(2,26).

Le produit en question sera commercialisé sous le nom de LARGACTIL, (large action) C'était en 1952(2,26).

On reprochera ensuite, de façon malveillante à tous les psychotropes de redevenir « une camisole chimique » Delay et Deniker créent le mot « neuroleptique du grec qui saisit le nerf » en 1957(2,26).

Par ailleurs, les premiers cas de dyskinésies tardives ont été signalés par Henri Ey dès 1956, puis décrits par Sigwald en 1959, et le premier cas de syndrome malin a été décrit par Delay et Deniker avec l'halopéridol dès 1961(2,26).

Dès 1963, Carlsson découvrit les propriétés anti dopaminergiques qui ont ensuite permis de définir les neuroleptiques. Le pronostic évolutif de la schizophrénie ainsi été considérablement modifié par l'introduction des neuroleptiques(2,26).

Cependant environ 20 % des patients psychotiques ne répondent pas aux traitements neuroleptiques classiques, et environ 50 % d'entre eux conservent des symptômes résiduels de schizophrénie(2,26).

## **2-Définition :**

Les antipsychotiques classiques :

En 1957, Delay et Deniker proposent 5 critères :

1. Création d'un état d'indifférence psychomotrice
2. Diminution de l'agressivité et de l'agitation
3. Réduction des psychoses aiguës et chroniques
4. Effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs
5. Action sous-corticale prédominante(2,26).

Les neuroleptiques sont des médicaments qui participent à la prise en charge des patients atteints de psychose.

Les neuroleptiques sont classés selon différents critères : leur structure chimique, leurs propriétés antipsychotiques (action sur le délire et les hallucinations), leur durée d'action, leur présentation(2,26).

Les effets thérapeutiques et les effets indésirables peuvent varier, d'une molécule à l'autre, et ils sont également variables suivant les sensibilités de réponse des patients(2,26).

## **3-Classification :**

En 1957, Jean Delay (un psychiatre français) a élaboré avec son assistant Pierre Deniker une classification des substances psychotropes qui sera validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961. Cette classification distingue les substances psychotropes en fonction de leur activité sur le système nerveux central (SNC). Comme on peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leurs structures chimiques et selon l'action neurochimique(26,28,29).

### **3-1-Classification selon l'action sur SNC :**

#### **3-1-1-Les psycholeptiques ou sédatifs psychiques :**

Ralentissant l'activité du système nerveux, comprennent :

- Les nooleptiques tels que les hypnotiques (barbituriques) ;
- Les thymoleptiques tels que les neuroleptiques ;
- Les régulateurs de l'humeur tels que les sels de lithium ;

- Les psycholeptiques divers tels que les tranquillisants (anxiolytiques), les sédatifs classiques (benzodiazépines) et les antiépileptiques(26,28,29).

### 3-1-2-Les psychoanaleptiques ou excitants psychiques :

Accélération l'activité du système nerveux, comprennent :

- Les nooanaleptiques tels que les stimulants de la vigilance (amphétamines) ;
- Les thymoanaleptiques antidépresseurs tels que les stimulants de l'humeur (antidépresseurs) ;
- Les stimulants divers tels que la caféine(26,28,29).

### 3-1-3-Les psychodysleptiques ou perturbateurs psychiques :

Perturbant l'activité du système nerveux, comprennent la plupart des drogues :

- Les hallucinogènes (mescaline, peyotl, kétamine, phencyclidine, LSD) ;
- Les stupéfiants (morphine, héroïne, opium) ;
- L'alcool et les conduites addictives (jeu pathologique...)(26,28,29).

## 3-2-Classification selon la structure chimique :

### 3-2-1- Phénothiazines

Ces composés possèdent une structure tricyclique correspondant à la fusion d'un cycle thiazine-1.4 avec deux cycles benzénique. Deux substituants se greffent sur cette structure de base :

- R<sub>1</sub> est une chaîne azotée, l'amine latérale étant toujours séparés par trois carbones de l'azote intranucléaire(2,30,31).

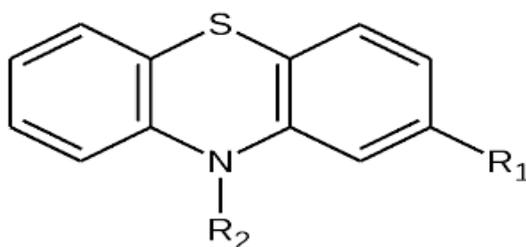


Figure1 : Structure chimique des Phénothiazines

- R<sub>2</sub> est le reste de faible encombrement : Cl, OCH<sub>3</sub>

Les molécules les plus utilisées sont : la Chlorpromazine et la Levomépromazine.

### 3-2-2-Thioxanones :

Les thioxanthonnes sont une classe de molécules assez proches chimiquement des phénothiazines. Le chef de file est Flupontixol.

La principale différence étant la présence d'un atome d'azote en position 10 (opposé à l'atome de soufre sur le cycle central)(2,30,31).

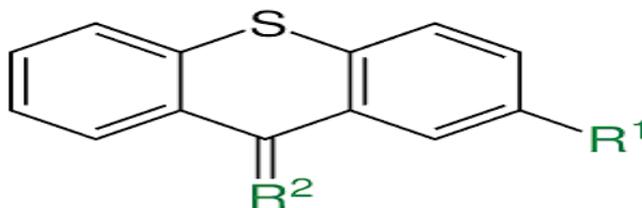


Figure 2 : Structure chimique des Thioxanthènes

### 3-2-3- Butyrophénones :

La butyrophénone est un composé organique aromatique de la classe des phénols.

Ce sont des dérivés de l'amino-4-fluorobutyrophénones, ou l'azote aminé tertiaire est engagé dans un cycle pipéridine ou pipérazine. Le chef de file est un halopéridol(2,30,31).

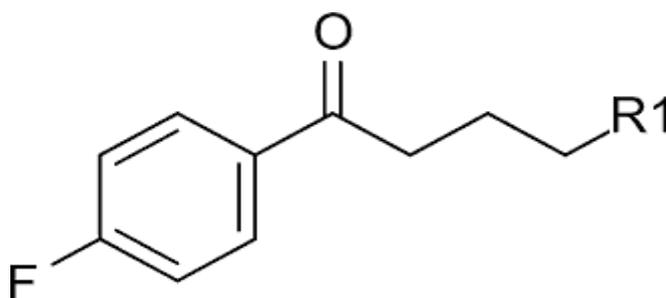


Figure 3 : Structure chimique des butyrophénones

### 3-2-4-Benzamides :

Ayant pour formule chimique C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONH<sub>2</sub>. Ce composé est un dérivé de l'acide benzoïque, le chef de file est Sulpiride(2,30,31).

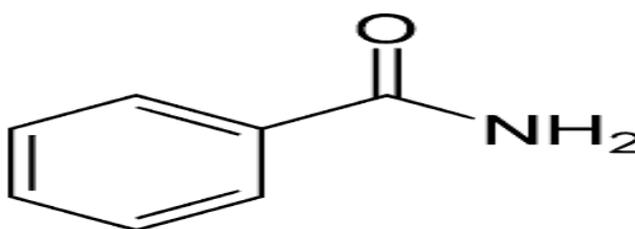


Figure 4 : Structure chimique des benzamides

➤ Action thymorégulatrice des neuroleptiques :

Les neuroleptiques ont les actions suivantes :

- anti hallucinatoire : ils diminuent les hallucinations auditives, visuelles, sensitives ou autres.
- anti délirante : ils atténuent ou font disparaître les idées délirantes.
- sédatif : ils apaisent et diminuent l'angoisse, l'agitation ou l'agressivité, qui accompagnent les précédents symptômes.
- désinhibitrice : ils améliorent le contact du patient avec la réalité(2,26,30,31).

#### 4-Mode d'action :

Les neuroleptiques sont des antagonistes dopaminergiques non sélectifs (plusieurs effets végétatifs).

Il y a cinq récepteurs à la dopamine, les neuroleptiques agissent à peu près sur tous les récepteurs et lorsque les médicaments sont réputés « sélectifs » de certains récepteurs(26).

Les neuroleptiques diminuent le fonctionnement des neurones dopaminergiques en bloquant les récepteurs post-synaptiques de tous les systèmes dopaminergiques :

- Nigrostriale à l'origine des effets extrapyramidaux
- Limbique et corticale, impliquées dans les effets neuropsychologiques.
- Hypothalamiques, d'où les effets endocriniens et végétatifs des neuroleptiques.

Les neuroleptiques bloquent aussi d'autres récepteurs :

- Adrénérique d'où l'effet hypotenseur orthostatique et sur le rythme cardiaque
- Cholinergique, par diminution des sécrétions(26).

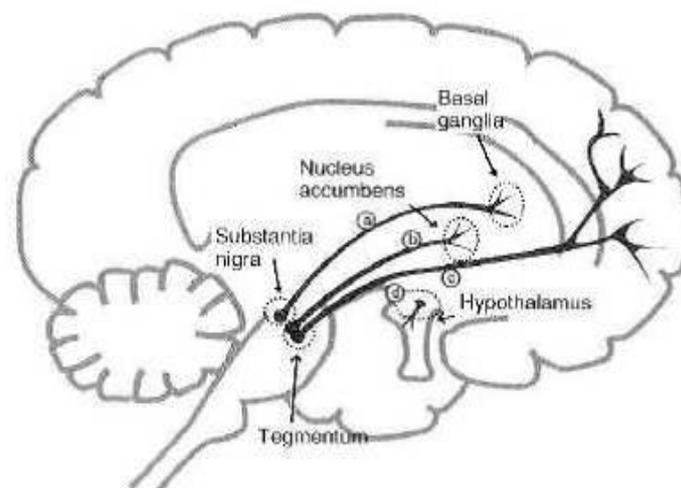


Figure 5 : Les voies dopaminergiques

Activité sur le système nerveux central(31) :

ACTIVITE	CONSEQUENCES PRATIQUES
Sédative	Indifférence psychomotrice Conservation de la vigilance survient en quelques jours Des facultés intellectuelles
Antipsychotique	Diminution des manifestations psycho-sensorielles (hallucination, délires)
Désinhibitrice	Amélioration de la passivité et de l'apragmatisme du schizophrène ou de l'autiste Reprise des activités et des initiatives progressivement Réactivation de l'anxiété (dépression post-psychotique) et facilitation du passage à l'acte suicidaire après plusieurs mois
Extrapyramidale	Manifestations d'akinésie et d'hypertonie
Hypothermisante	Activité sur les centres hypothalamiques
Antiémétique	Activité sur la trigger-zone de l'area postrema

Tableau 1 : Activité des neuroleptiques sur le système nerveux central.

### 5-Pharmacocinétique :

Administration : orale ou injections, résorption variable

Métabolisme : -Au premier passage hépatique important avec nombreux métabolites

•Passent la barrière hémato-encéphalique

Élimination : lente

Phénothiazine : 15-30 h

Thioxanthène : 15-30 h

Butyrophénones : 15-30 h

Benzamide : 3-10 h

Il existe des formes de neuroleptiques retard (dépôts musculaires), permettant une seule administration tous les 15 à 30 jours(26,30,32,33).

Molécule	Biodisponibilité (%)	Temps de demi-vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisation	Élimination
Chlorpromazine	10-69	30 (métabolites 4 semaines)	95-98	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Halopéridol	60	24	90	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Zuclopenthizol	40	20		CYP 2D6	Fécale

Tableau 2 : pharmacocinétique des antipsychotiques typiques

## 6-Indications :

### 6-1-Majeures :

- Troubles psychotiques chroniques : Schizophrénie et trouble délirant.
  - Troubles psychotiques aigus, (trouble psychotique bref, trouble schizophréniforme)
  - Trouble de comportement chez les sujets âgés.
  - Trouble schizo-affectif.
  - Trouble obsessionnel compulsif résistant.
  - Trouble bipolaire type I et II.
  - trouble dépressif majeur avec symptomatologie psychotique.
  - Troubles graves du comportement (agitation, agressivité), Anxiété
- ⇒ associés à des troubles psychotiques et/ou de personnalité(4,26,28,30,33).

### 6-2-Extensives :

- Affections neurologiques : Huntington, Gilles de la Tourette
- Vomissements, nausées, hoquet
- Douleurs cancéreuses(31).

## 7-Contre-indication :

- \*Antécédents de syndrome malin

\*Allergie

\*Syndrome de QT long

\*Pathologie neurologique évolutive (maladie de Parkinson [sauf clozapine])

\*Troubles du comportement chez les personnes âgées

\*Phéochromocytome

\*Comas toxiques

\*Porphyrie

\*Antécédents de neutropénie

\* Glaucome à angle fermé (y compris antécédents familiaux).

\*Insuffisance hépatocellulaire.

\*Grossesse(30,33).

## **8-Interactions médicamenteuses :**

\*Cyt P450 3A4

– métabolise les neuroleptiques typiques

– est fréquemment sujet à inhibition : antidépresseurs, kétoconazole (antifongique)

– ou à induction : carbamazépine (anticonvulsivant et thymorégulateur)

– Nécessite d'adapter les doses de la plupart des neuroleptiques atypiques(31).

### **Neuroleptiques conventionnels d'action prolongée ou à libération prolongée :**

Certains antipsychotiques ("neuroleptiques retards" ou neuroleptiques d'action prolongée, NAP) sont utilisés pour leur action maintenue pendant plusieurs semaines. La plupart résultent de l'estérification par un acide gras à longue chaîne d'un antipsychotique classique comme la fluphénazine ou la pipotiazine. Ces antipsychotiques sont administrés par voie I.M. et une hydrolyse de l'ester libère progressivement la molécule active. Une autre approche est d'utiliser des molécules à longue demi-vie, tel le penfluridol. Les avantages sont la simplification des modalités de traitement au long cours et la certitude de l'observance ; les inconvénients relèvent de leur sécurité d'emploi, avec notamment le problème de la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques(4,34).

Ces formes ont pour intérêt : la simplicité et la durée d'effet (une seule prise, en général par injection intramusculaire, pour plusieurs semaines) ; une notable réduction de la posologie globale (dix à vingt fois

moindre que celle prescrite per os) ; une résorption totale, sans inactivation métabolique au premier passage hépatique ; une bonne corrélation entre les doses reçues et les taux plasmatiques; surtout une meilleure garantie de continuité du traitement, avec mise l'écart des conflits relationnels propres à ce sujet au profit d'autres thèmes. Leurs principaux inconvénients sont : une posologie imparfaitement adaptée à l'évolution clinique ; une élimination lente au cas d'effets seconds, notamment de syndrome malin(4,34).

Les meilleures indications sont des rechutes répétées par cessation de traitement chez des patients réticents, agressifs, voire médicolégaux, et plus généralement ceux dont la prise de neuroleptiques est aléatoire. Sinon, un traitement per os est préférable.

Le passage à une forme retard s'effectue à distance d'un épisode fécond, après stabilisation par voie orale et si possible en monothérapie(35).

## **1-Mode et voie d'administration :**

### **1-1-CLOPIXOL ACTION PROLONGÉE**

200 mg/1 ml, solution injectable I.M. s'administre exclusivement par voie intramusculaire (I.M.) profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier (ne jamais utiliser la voie intraveineuse).Lorsque le volume à injecter dépasse 2 ml, il convient de le répartir en deux injections dans chacune des deux fesses à des endroits différents(36).

Lors du passage du CLOPIXOL oral au CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M., on peut s'inspirer, à titre indicatif, du rapport suivant : 5 à 8 fois la dose orale journalière en mg toutes les 2 semaines (réduire graduellement la dose orale au cours de la semaine qui suit la première injection)(36).

### **1-2-Fluphénazine decanoate : MODECATE :**

Dosage : ampoule 25 mg/1mL, solution huileuse injectable en voie IM

La posologie usuelle est strictement individuelle ; intervalle de 4 semaines entre les injections(37).

### **1-3-Haldol Decanoas :**

Dosage : 50 mg/ mL, solution huileuse injectable en voie IM en voie IM.

La posologie usuelle est strictement individuelle, elle doit être injectée exclusivement par voie IM profonde, de préférence à l'aide d'une seringue de verre, l'intervalle entre deux injections est de 4 semaines environ(38).

## **2-Les effets secondaires :**

Les effets secondaires de ces antipsychotiques varient selon le médicament et comprennent la somnolence, l'agitation, l'assèchement de la bouche, un blocage émotionnel, des étourdissements.

#### 2-1-Neurologiques :

-Effets extrapyramidaux précoces : se manifestent généralement peu après l'instauration du traitement. Ils sont dus à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses sites récepteurs au niveau de la voie nigrostriée.

Les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée inhibent l'activité d'inter neurones cholinergiques du striatum, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. De ce fait, l'utilisation des neuroleptiques entraîne la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de sécrétion d'acétylcholine qui provoque une augmentation du tonus musculaire, responsable des symptômes extrapyramidaux. Leur apparition est liée à un taux d'occupation des récepteurs D2 supérieur à 80 % au niveau du striatum(4,26,28,30,33).

-Dystonies aiguës: sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haidol®) ou d'une phénothiazine pipérazine (comme le Stémétil ou le Témentil®) se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une progression de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps(4,26,28,30,33).

-Syndrome parkinsonien: Le syndrome parkinsonien se caractérise par l'association des symptômes suivants : une hypertonie plastique, une akinésie, un tremblement (qui n'est pas toujours identique à celui que l'on observe dans la maladie de Parkinson pour les raisons suivantes il se manifeste au repos, mais peut également être intentionnel ; il peut prédominer aux membres inférieurs enfin il est réversible à l'arrêt du traitement) et une abolition du réflexe nasopalpébral(4,26,28,30,33).

Akathésie: est l'incapacité de garder une position. Ce symptôme peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse, d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis. L'akathésie est extrêmement fréquente avec les neuroleptiques de première génération(4,26,28,30,33).

#### Dyskinésies tardives :

Les dyskinésies tardives se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face (syndrome orofacial de type buccolinguomasticateur) et des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires gestes intentionnels. Les dyskinésies tardives peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement par neuroleptique d'une durée d'au moins 3 mois(4,26,28,30,33).

#### Végétatifs :

- Adrénergiques ( $\alpha$ 1-lytique) : effet hypotenseur orthostatique et sédatif.
- Cholinergiques (anti muscarinique) : effet confusiogène et effet périphérique (oculaire, urinaire, digestif, hyposialie).
- Histaminergiques (anti-H1/2) : sédation, hypotension, hyperphagie.
- Sérotoninergiques (anti-5HT1/2AC) : hyperphagie, impuissance, hypotension(4,26,28,30,33).

## 2-2-Hématologique :

Agranulocytose avec la clozapine, essentiellement, rarement avec les autres molécules(4,26,28,30,33).

## 2-3-Endocriniens :

-Hyperprolactinémie: gynécomastie, galactorrhée, troubles sexuels, dysménorrhées, des écoulements mammaires(4,26,28,30,33).

2-4-Prise de poids: La prise de poids débute généralement dès l'instauration du traitement, le poids pouvant se stabiliser ou décroître après un 1 an .Cet effet indésirable est à la fois un facteur de mauvaise observance et un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique(4,26,28,30,33).

En effet, l'obésité, que l'on définit par un IMC - poids (kg)/ (taille [m]) - supérieur a 30, favorise, outre l'apparition de complications ostéoarticulaires mécaniques, le développement d'un diabète non insulino dépendant (type 2) et d'hyperlipidémies(4,26,28,30,33).

La prise de poids sous neuroleptiques pourrait être liée à trois types de facteurs : une augmentation de l'apport calorique, une diminution de l'activité physique et une diminution de métabolisme de base(4,26,28,30,33).

-Baisse de la libido(4,26,28,30,33).

2-5-Diabète: est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l, il expose à des complications métaboliques aiguës et il cause à long terme des complications cardiovasculaires générales et une neuropathie diabétique(4,26,28,30,33).

## 2-6-Cardiaques :

-Mort subite

-Allongement de l'intervalle QT

-Troubles du rythme (torsade de pointe, tachycardie ventriculaire)(4,26,28,30,33).

## 2-7-Hépatotoxicité :

Parmi les antipsychotiques de première génération, l'halopéridol est associé à une élévation de deux fois les enzymes hépatiques chez 17% des patients traités et de trois fois chez 2,4% d'entre eux(4,26,28,30,33,34).

## Les antipsychotiques de deuxième génération :

### 1-L'historique :

Deux ans après l'introduction de la chlorpromazine, Steck a observé que la réserpine (alcaloïde) possédait des propriétés thérapeutiques proches de celles de la chlorpromazine dans les psychoses, ainsi que des effets secondaires neurologiques similaires(39).

Depuis 1957, les structures chimiques qui ont permis d'obtenir des composés neuroleptiques se sont multipliées(39).

La clozapine a connu un essor important, fin des années 1960, mais a été rapidement stoppée par la survenue de cas mortels d'agranulocytose(39,40).

La survenue d'effets secondaires neurologiques faisait partie des cinq critères psychophysiologiques de la définition du terme de neuroleptique selon Delay et Deniker.

Pendant très longtemps, il a été considéré qu'il était impossible de dissocier les effets antipsychotiques des effets indésirables.

Dans les années 1990, cette hypothèse est devenue caduque, et une nouvelle génération d'antipsychotiques a été mise à disposition des psychiatres : les neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques ; ces médicaments allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique(39,41).

### 2-Classification :

Les antipsychotiques de seconde génération forment un groupe hétérogène de composés, n'ayant pas de parenté de structure chimique entre eux.

<u>Famille</u>	<u>DCI</u>	<u>DC</u>
Benzamides	Amisulpride	Solian
	Sulpiride	Dogmatil
	Sultopride	Barnetil
Di benzodiazépines	Clozapine 1960	Léponex
	Olanzapine 1990	Zypréxa
	Quetiapine 1990	Séroquel
Benzisoxazole	Risperidone	Risperdal

Phenylindole	Sertindol	Serdolect
Pipérazine benzothiazolylé	Ziprasidone	Zeldox Geodon
Dibenzo-oxazépine	Loxapine	Loxapac
Quinolinones	Aripiprazole 2000	Abilify

Tableau 3 :Classification des antipsychotiques atypiques(4).

### 3-Structure chimique :

#### 3-1-Benzamides :

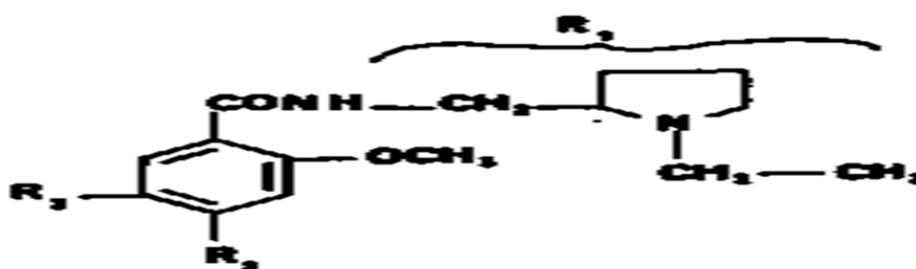


Figure 6 : Structure chimique des benzamides

#### Amisulpirides :

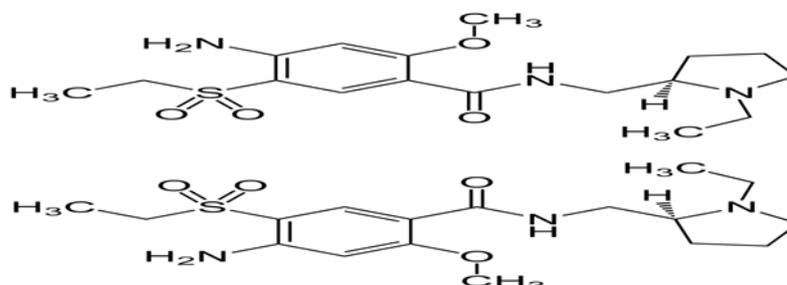


Figure 7: Structure chimique de l'Amisulpiride

#### Sultopride :

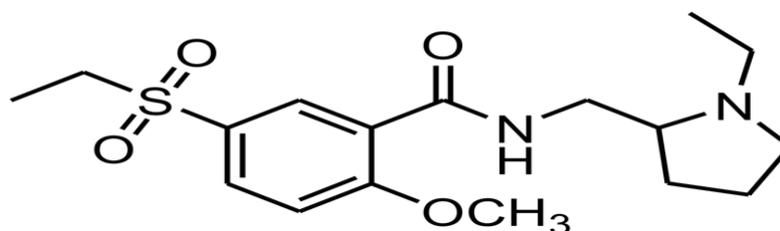


Figure 8: Structure chimique de sultopride

### 3-2-Di benzodiazépines :

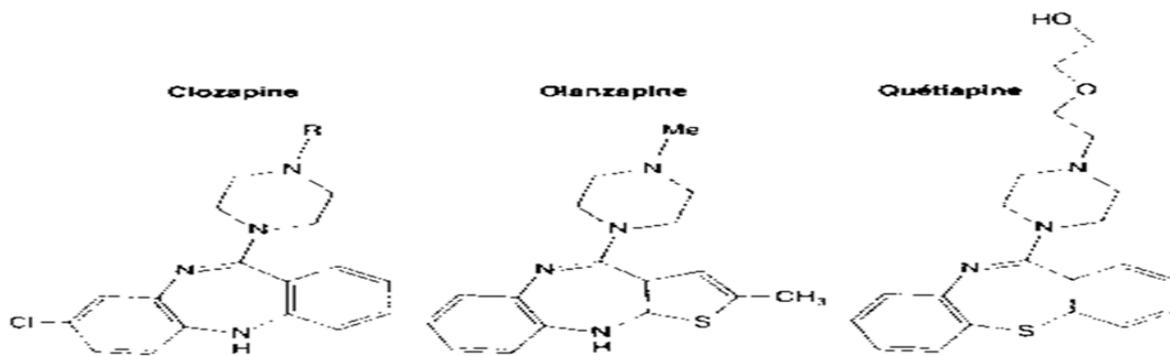


Figure 9 : Structure chimique de Quétiapine, Olanzapine, Clozapine.

Structure tricyclique proche de celle des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal

Trois substances commercialisées : clozapine (Leponex ®), olanzapine (Zyprexa ®), quétiapine (Séroquel ®)

### 3-3-Les benzisoxazoles :

Structure bi cyclique

Apparentées aux butyrophénones et en particulier au dropéridol

Deux substances commercialisées : rispéridone (Risperdal ®) et sertindole (Serdolect®)

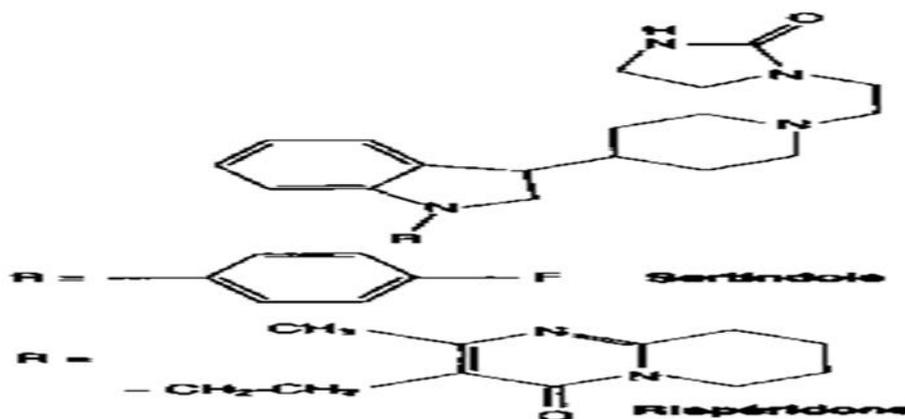


Figure 10 : Structure chimique de Sertindole et Rispéridone.

### 3-4-Pipérazine benzisothiazolylé :

Ziprasidone :

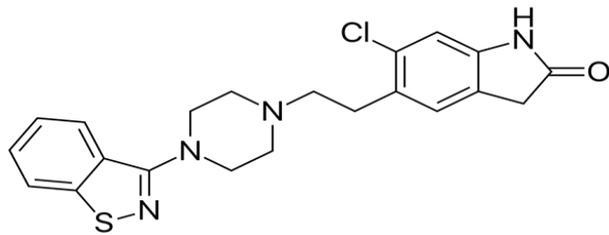


Figure11 : Structure chimique de Ziprasidone.

### 3-5-Dibenzo-oxazépine :

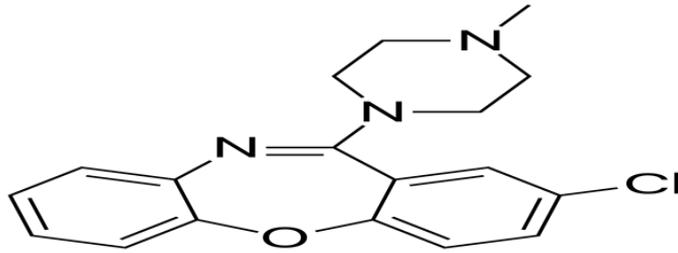


Figure12 : Structure chimique de Dibenzo-oxazépine

### 3-6-Quinolones :

Aripiprazole :

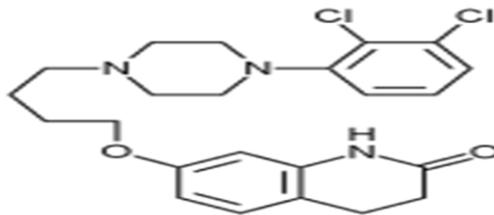


Figure 13 : Structure chimique d'Aripiprazole

Il faut souligner que ces médicaments sont aussi efficaces que les neuroleptiques de première génération sur les signes positifs (délire, hallucinations, excitation), semblent plus efficaces sur les signes négatifs (ralentissement, retrait affectif, qui ressemble à la dépression), et améliorent la cognition (processus de la pensée, de la mémoire, de la concentration, de l'apprentissage)(2,42).

### 4-Mécanisme d'action :

Tous les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D2.

En théorie, la moindre incidence d'effets extrapyramidaux avec les antipsychotiques atypiques, ou un meilleur bénéfice obtenu sur la symptomatologie négative pourraient s'expliquer par une action préférentielle

sur un récepteur dopaminergique autre que D2 ou par l'antagonisme simultané de récepteurs appartenant à d'autres systèmes de neurotransmission(34).

Physiologiquement, la dopamine freine la libération d'acétylcholine. Le blocage des récepteurs dopaminergiques, cible principale des antipsychotiques, lève ce frein et induit une libération excessive d'acétylcholine et un déséquilibre entre les concentrations de dopamine et d'acétylcholine, à l'origine de mouvements anormaux(34).

Si un même médicament possède à la fois des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques et muscariniques, il permettra une autolimitation de la sur stimulation cholinergique et un moindre risque de voir apparaître des effets extrapyramidaux. Parmi les antipsychotiques conventionnels, ceux qui possèdent des propriétés atropiniques induisent moins d'effets de ce type que les autres(34).

Un raisonnement similaire se fait avec le système sérotonergique. La sérotonine inhibe la libération de la dopamine, mais le degré de contrôle varie selon les structures. La fixation conjointe d'un antipsychotique sur les récepteurs D2 et sur les hétéros récepteurs de type 5-HT2A, localisés sur des neurones dopaminergiques, autolimité le blocage dopaminergique dans les structures renfermant une forte densité de récepteurs sérotoninergiques. Cette double action rendrait compte du moindre risque d'effets extrapyramidaux (moins d'effets sur la voie nigrostriée) et de la plus grande efficacité sur les symptômes négatifs (moins de blocage cortical dopaminergique)(34).

Une autre approche postule que tous les antipsychotiques atypiques auraient une plus faible affinité et surtout se dissocieraient plus rapidement du récepteur D2 (hit and run)(34).

### ➤ **Les voies dopaminergiques :**

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont essentiellement situés dans le tronc cérébral, au niveau de mésencéphale, et accessoirement dans l'hypothalamus, leurs projections sont longues et diffuses.

#### **A-Voie méso limbique :**

Elle relie l'aire segmentale ventrale "région A10" au noyau accumbens, aux noyaux au

Septu latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale.

Régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation /association des actions et de leurs conséquences /intervient dans les activités hédoniques.

En cas de fonctionnement excessif : association inadéquate entre les intentions du sujets et des événements extérieurs «psychose" certains objets externes ou certaines représentations internes, prendraient alors une

importance anormale pour le sujet "pensée et concepts inappropriés». L'action des neuroleptiques s'oppose à l'hyperdopaminergie sous-corticale supposée "blocage des D2"(2,4,26,29,30).

### **B-Voie méso corticale :**

Elle est constituée de fibres provenant d'A10 et projetant vers le cortex frontal, cingulaire et les régions septohippocampiques.

Favorise les performances du lobe préfrontal :

Planification des actions et déclenchement des actions volontaires /certaines activités mnésiques et processus émotionnels.

Une hypoactivité à ce niveau pourrait sous-tendre les symptômes négatifs, ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs.

L'effet des neuroleptiques: antagoniste des Récepteurs 5-HT2 atténue l'antagonisme des Récepteurs D2 striataux et prévient l'apparition d'effets indésirables neurologiques, voire atténue le déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal(2,4,26,29,30).

### **C-Voie nigrostriée :**

Des fibres nerveuses provenant de la région A9 de la pars-compacta de la substance noire projettent vers le noyau caudé et le putamen.

Contrôle du mouvement.

Une perte neuronale : syndrome de Parkinson, un blocage des Rcp D2 « occupation de 80 % » entraîne un syndrome parkinsonien, des dyskinésies aiguës ou une acathésie, à long terme des dyskinésies tardives.

Les neuroleptiques se liant aux Récepteurs 5-HT2, permet la libération de la dopamine et une diminution des symptômes extrapyramidaux.

Par ailleurs, l'Amisulpride n'a pas d'effet antagoniste pour les Récepteurs 5-HT2 et n'entraîne pas toujours de symptômes extrapyramidaux, il a des effets antagonistes « D2 et D3 »(2,4,26,29,30).

### **D-Voie tubéroinfundibulaire :**

Fibres provenant du noyau arqué de l'hypothalamus projettent vers l'éminence médiane et la pars intermedia de l'hypophyse.

Les NLP diminuent l'effet inhibiteur sur la sécrétion de la prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse « hyperprolactinémie ».

Les NLP a grâce à leurs effets antagonisme sur 5-HT<sub>2</sub>, vont s'opposer en partie aux effets antagonistes D<sub>2</sub> sur les cellules galactophores(2,4,26,29,30).

## 5-Pharmacocinétique :

Molécule	Biodisponibilité (%)	Temps de demi-vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisation	Elimination
Sulpiride	25-35	7	40	Faible	Urinaire, filtration glomérulaire
Clozapine	55	16	94	CYP 1A2	Urinaire (50 %) et fécale
Olanzapine	60	30	93	CYP 1A2 et CYP 2D6	Urinaire (60 %)
Quétiapine		7 (quétiapine) 12 (norquétiapine)	83	CYP 3A4	Urines (70%)
Aripiprazole	87	75 – 146	> 99	CYP 3A4 et 2D6	Fécale (60%)

Tableau 4 : Pharmacocinétique des antipsychotiques atypiques

## 6-Indications :

- Troubles psychotiques chroniques : Schizophrénie et trouble délirant.
- Sensibilité particulière aux effets extra pyramidaux des NO
- Troubles psychotiques aigus (trouble psychotique bref, trouble schizophréniforme)
- Trouble de comportement chez les sujets âgés.
- Trouble schizo-affectif.
- Trouble obsessionnel compulsif résistant.
- Trouble bipolaire type I et II (Quétiapine).

- trouble dépressif majeur avec symptomatologie psychotique.
- Troubles graves du comportement (agitation, agressivité) (Ziprasidone).⇒ associés à des troubles psychotiques et/ou de personnalité.
- maladie de Parkinson (clozapine)
- Schizophrénie résistante (clozapine)
- Dyskinésies tardives
- maladie de Huntington (Rispéridone, Olanzapine)
- Trouble du comportement dans les troubles du spectre autistique (Aripiprazole, rispéridone).
- Troubles comportementaux chez l'enfant et l'adolescent.
- Troubles psychotique dus à un traumatisme crâniens et l'encéphalopathie
- Maladie de Gilles de la Tourette
- SD de Lesch- Nyhan(4,26,28,30,41).

### 7-Contre-indications :

	Amisulpride	Rispéridone	Clozapine	Olanzapine	Aripiprazole
Agranulocytose			×		
Hypersensibilité au produit	×	×	×	×	×
Cardiopathie grave			×		×
Insuffisance rénale	×		×		
Insuffisance hépatique			×		
Épilepsie non contrôlée			×		
Hémopathie			×		
Glaucome,			×	×	

adénome					
Phéochromocytome	×				
Grossesse, allaitement	×	×			×
Enfants	×				

Tableau 5: Contre-indications aux antipsychotiques atypiques

## 8-Les effets indésirables :

### 8-1- Neurologiques :

- Dyskinésies aiguës : exceptionnelles. Rares avec la rispéridone.
- Syndrome parkinsonien : rare. Un peu plus fréquent avec la rispéridone.
- Akathésie : fréquente sous aripiprazole.
- Dyskinésie tardive : quasi-absentes.
- Épilepsie : surtout avec la clozapine (abaissement du seuil épileptogène)(30).

### 8-2- Métaboliques et endocriniens :Olanzapine

-Prise de poids : elle peut être liée à trois types de facteurs :

- une augmentation de l'apport calorique par augmentation de l'appétit (action sur les récepteurs histaminergiques et sérotoninergiques)
- une diminution de l'activité physique (favorisée par la sédation provoquée par les NL)
- une diminution du métabolisme de base (action sur la sécrétion de leptine par les adipocytes proportionnellement à la masse grasseuse. Agi sur des récepteurs hypothalamiques spécifiques : réduction de l'appétit et augmentation de la thermogénèse par stimulation du système sympathique) essentiellement clozapine et olanzapine (augmentent la sécrétion de leptine et d'insuline)

-Diabète : Il pourrait s'exercer à plusieurs niveaux :

- Induction d'une résistance périphérique à l'insuline

- Inhibition hypothétique du fonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans par antagonisme alpha 2-adrénérique et 5-HT1A/2A/2C (les antagonistes dopamine-sérotonine causent plus de diabète que les autres NL)

- Effets toxiques directs hypothétiques sur les îlots de Langerhans

- Révélation d'une vulnérabilité au diabète propre à la psychose.

- Surtout clozapine et olanzapine.

- hyperlipidémies : +++ clozapine et olanzapine

- Hyperprolactinémie: Amisulpride +++, rispéridone++

- Modification asymptomatique et transitoire des transaminases(30).

### **8-3- Anticholinergiques :**

- Rares. Clozapine essentiellement.

- Ils sont responsables de :

- sécheresse buccale (risque de caries)

- diminution de la motilité intestinale (constipation)

- ralentissement de la vidange gastrique (risque de RGO, nausées, vomissements)

- troubles de la déglutition avec fausses routes

- troubles de la miction (rétention aiguë d'urine)

- troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle iridocornéen(30).

### **8-4- Cardiaques :**

- allongement du QT : risque de torsades de pointes, de fibrillation ventriculaire et de mort subite.

- risque avec rispéridone(30).

### **8-5- Hématologiques :**

- agranulocytose et leucopénie : +++ clozapine (leucopénie plus fréquente)

- mécanisme auto-immun. Toxicité médullaire(30).

### **8-6- Syndrome malin :**

-exceptionnel.

### **8-7- Dermatologiques :**

-réactions cutanées allergiques, prurit, sécheresse cutanée, ulcère cutané, eczéma, acné, éruptions maculeuses, alopécie, psoriasis (aripiprazole+++ ) sont peu fréquentes(30).

### **8-8-L'hépatotoxicité des antipsychotiques atypiques :**

Selon la littérature, la prise d'antipsychotiques peut conduire à une augmentation des enzymes hépatiques, le plus souvent bénignes (jusqu'à trois fois la norme) et qui n'imposent pas la mise en suspens du traitement.

Parmi les antipsychotiques de deuxième génération, la clozapine et la rispéridone seraient susceptibles d'augmenter les valeurs des tests hépatiques, on note une élévation asymptomatique des taux d'aminotransaminases sériques chez 30-50% des patients, qui resteraient toutefois asymptomatiques. Son mécanisme est encore mal élucidé(43).

### **9-Principales interactions médicamenteuses :**

- Cyt P450 1A2 (le plus souvent impliqué dans le métabolisme des médicaments)

- métabolise l'olanzapine et la clozapine

- risque de compétition avec autres médicaments (antidépresseurs)

-exemple courant: clozapine + fluvoxamine : risque de toxicité de la clozapine(épilepsie)(30).

### **Neuroleptiques conventionnels d'action prolongée ou à libération prolongée :**

#### **1-Olanzapine ZYPADHERA 300 mg :**

Traitement de maintien chez les patients adultes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement. Pathologies pour lesquelles ce médicament peut être prescrit Schizophrénie(44).

#### **1-1-Contre-indications :**

Hypersensibilité olanzapine.

Risque de glaucome à angle fermé Voie IV Voie SC.

Consommation d'alcool.

Sujet âgé de plus de 75 ans.

Parkinson Démence sénile accompagnée de troubles psychotiques et/ou du comportement(28,33).

## 2-RISPERDALCONSTA L.P :

Est déclinée sous une présentation injectable à libération prolongée

Comme cette molécule ne se prête pas à l'estérification par un acide gras puisqu'elle n'a pas de groupe hydroxyle libre, une galénique originale a dû être développée pour permettre d'obtenir une libération prolongée :

La technologie dite des « microsphères » est indiquée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.

Le principe actif est encapsulé dans des microsphères composées d'une matrice biodégradable de copolymères injectées par voie intramusculaire(45).

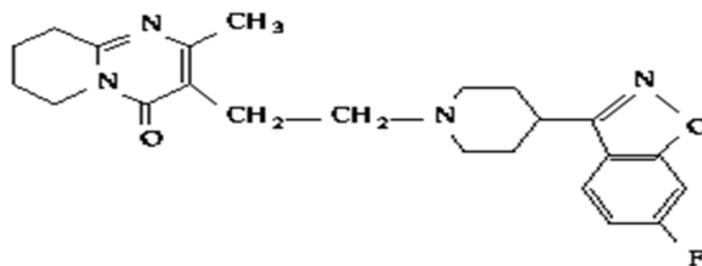


Figure 14 : Structure chimique de Risperdalconsta L.P

Une remise en suspension du médicament est nécessaire avant administration, car sa reconstitution est suivie d'une rapide sédimentation :

Il faut donc veiller à agiter vigoureusement les microsphères dans la seringue.

L'étude cinétique de la libération du principe actif montre que sitôt passée une brève phase de libération de la rispéridone présente à la surface des microsphères (soit moins de 1% de la dose totale), il faut attendre environ trois semaines (période où le patient est donc traité par voie orale) avant que ne commence la phase de libération principale de l'antipsychotique qui se poursuit ensuite pendant quatre à six semaines(45).

RISPERDALCONSTA® L.P. doit être administré toutes les 2 semaines par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier à l'aide de l'aiguille sécurisée. Les injections se feront alternativement dans chaque muscle fessier. Ne pas administrer par voie intraveineuse(45).

### 2-1-Contre-indications :

Hypersensibilité rispéridone Voie IV

Patient âgé dément

Grossesse

Allaitement

Consommation d'alcool(45).

**2-2-Effets indésirables :**

Nécrose au site d'injection

Abcès au site d'injection

Cellulite au site d'injection

Ulcère au site d'injection

Hématome au site d'injection

Kyste au site d'injection

Nodule au site d'injection

Infection des voies respiratoires supérieures(45).

# **CHAPITRE III**

## **La physiologie hépatique**

## **1-Anatomie descriptive de foie :**

Volumineuse glande annexe de tube digestif, situé en haut et à droite de l'abdomen, sous la coupole droite de diaphragme, qui le sépare de poumons.

Il est en rapport anatomique avec plusieurs éléments ; vers le haut et en arrière, il est fixé au diaphragme par un épais ligament falciforme. Sous sa face inférieure, la vésicule biliaire lui est accolée avec, à sa gauche, le pédicule hépatique ; celui-ci est formé de l'artère hépatique (allant de l'aorte vers le foie en le fournissant du sang riche en oxygène), de la veine porte (drainant le tube digestif et allant vers le foie qui amène ainsi un sang pauvre en oxygène, mais riche en nutriments. Environ 75 % des apports sanguins au foie proviennent de la veine porte) et de la voie biliaire (allant du foie vers la vésicule biliaire et l'intestin)(1,46,47).

Son poids chez le cadavre est de 1500 g, chez le vivant contient en plus 800 à 900 g du sang et donc il pèse jusqu'à 2300-2400 g(48).

Il est de couleur rouge brun, de consistance ferme. Il mesure environ 28 centimètres dans le sens transversal, 15 centimètres dans le sens ventral dorsal, et 8 centimètres d'épaisseur, dans la région la plus volumineuse du lobe droit(48,49).

Le foie présente trois faces : crâniale, dorsale, et caudale.

Il est entouré par une capsule conjonctive (la capsule de Glisson) qui s'invagine dans le parenchyme hépatique permettant de déterminer des lobes. Il présente quatre lobes dont le lobe droit et gauche sont les principaux, il présente aussi un lobe médian et celui de Spiegel ; chacun est divisé en un ou plusieurs segments, le foie est ainsi constitué en tout de 8 segments, chacun étant l'objet d'une vascularisation propre dont la connaissance est nécessaire pour la prise en charge radiologique, chirurgicale et anatomopathologique des pathologies tumorales(48).

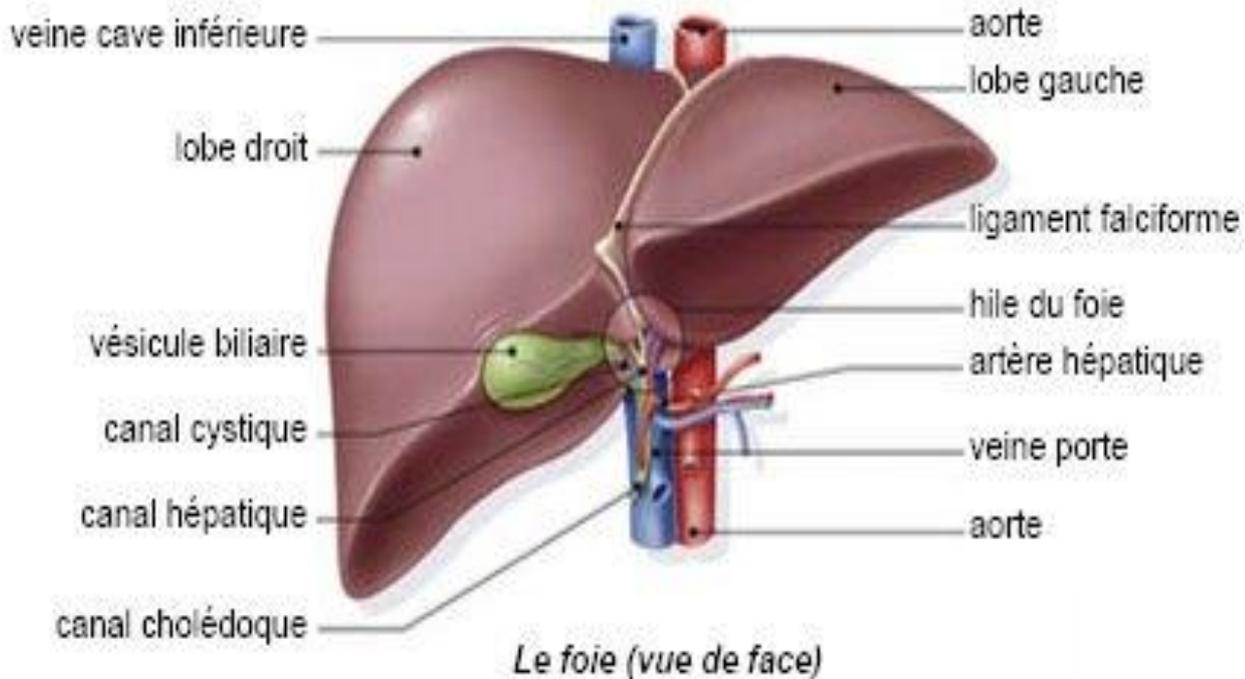


Figure 15 : Organisation du foie

### ➤ Innervation du foie :

Au niveau du hile 3 contingents nerveux pénètrent dans le foie (++ autour de l'AH) :

- *Orthosympathique* : provenant du plexus coeliaque
- *Vagal* : se dirigent du thorax vers l'abdomen.
- *Sensitif* : provenant du nerf phrénique(46).

## 2-Histologie de foie :

Le foie est constitué par deux principaux types de cellules. On distingue la cellule parenchymateuse (Hépatocyte) et les cellules sinusoidales (cellule endothéliale, cellule de kupffer, et les cellules étoilées du foie)(47).

### 2-1-Hépatocyte :

Glande mixte qui joue un rôle endocrine et un autre exocrine.

- Le siège de plusieurs métabolismes.
- Assure la fonction d'épuration.
- Les membranes des hépatocytes adjacents constituent la paroi qui délimite les canalicules biliaires.

N.B : Canalicules biliaires → Canal biliaire → Canal hépatique Canal cholédoque → Duodénum(47,48).

### 2-2-Cellule sinusoidale :

#### 2-2-1-Cellule endothéliale :

- Assure les échanges entre les hépatocytes et le plasma(47,48).

### 2-2-2-Cellules de Küpffer :

- Joue un rôle de macrophages.
- Impliquer dans la phagocytose des hématies âgées.
- Dégradation de l'hémoglobine et assure l'épuration du sang.(47,48).

### 2-2-3-Cellule d'Ito : Cellules étoilées

- Synthèse, stockage, et sécrétion de la vitamine A.
- Synthèse des protéines de la matrice extracellulaire hépatique.(47,48).

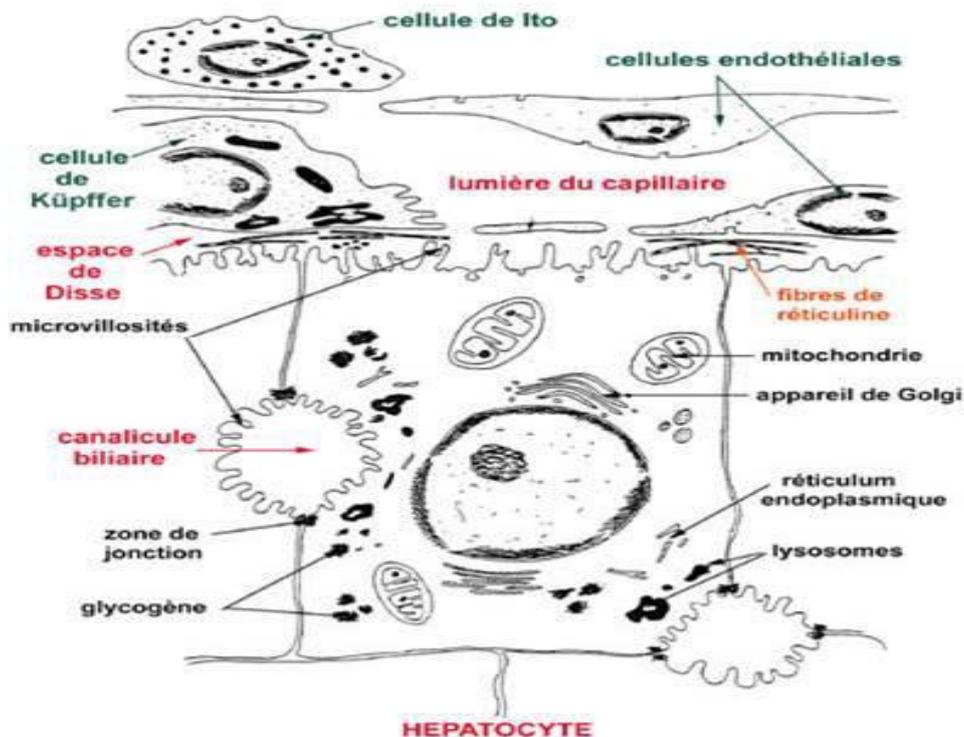


Figure 16: Différents types de cellules

## 3-Fonctions hépatiques :

### 3-1-Synthèse :

#### 3-1-1-Production des sels biliaires :

- Participent à la digestion de cholestérol.
- Empêchent la cristallisation du cholestérol(50).

#### 3-1-2-Production de la bile :

- Assure l'excrétion de nombreux déchets endogènes ; bilirubine, médicaments, toxine.
- Régulation du taux de cholestérol.
- Essentielle à l'absorption lipidique intestinale.(48,50).

### 3-2-Métabolisme et stockage :

### 3-2-1-Métabolisme de glucide :

La digestion aboutit à l'hydrolyse des grosses molécules de glucide et l'absorption intestinale entraîne le passage des sucres dans la circulation sanguine ; 80% glucose, 10% fructose, 10% galactose.

Le glucose est transformé dans le foie : fonction glycogénique du foie.

- Apport > Besoin ou en période post prandiale : entraîne une diminution de glycémie.
- Besoin > Apport ou en période de jeûne : entraîne une élévation de glycémie(48,50).

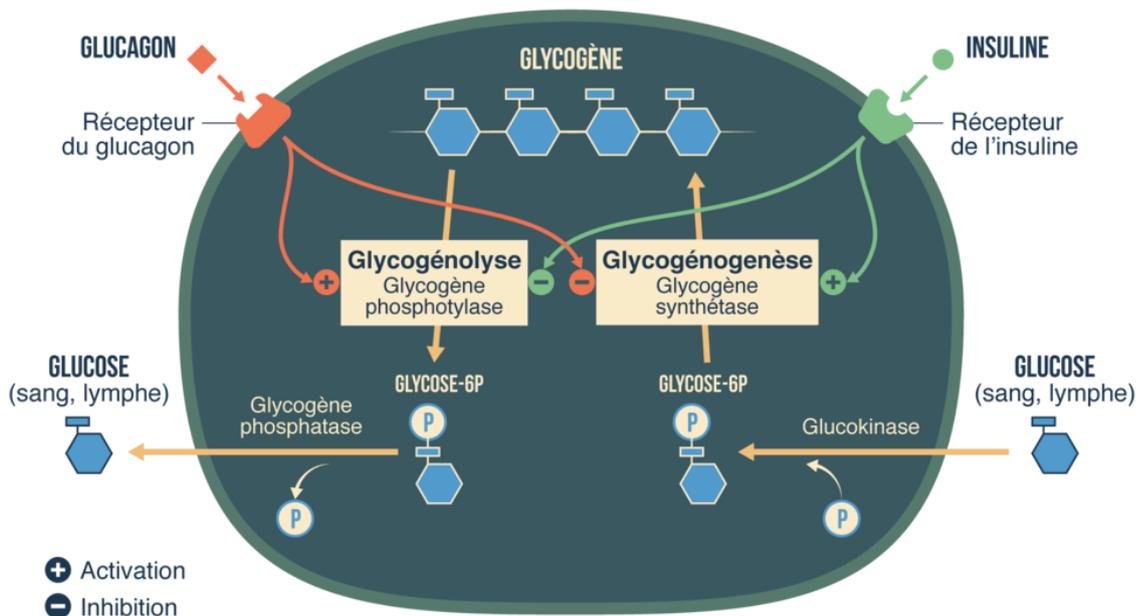


Figure 17 : voies d'utilisation de glucose dans la cellule

- La néoglucogenèse est une autre voie de synthèse de glucose à partir des substrats non glucidiques. Lorsque les réserves sont épuisées ; le foie est le seul organe capable de synthétiser le glucose à partir des acides aminés et des acides gras(50).

### 3-2-2-Métabolisme de protéines :

Les protéines issues de l'alimentation vont être dégradées par le foie en acides aminés, qui à leur tour vont être utilisés pour une nouvelle synthèse protéique.

Ces protéines ne sont pas spécifiques au foie, elles constituent les protéines plasmatiques : albumine, facteurs de coagulation, lipoprotéines plasmatiques, protéine de système de compléments, protéines de l'inflammation, globuline(48,50).

### 3-2-3- Métabolisme des lipides :

Le foie joue un rôle majeur dans l'homéostasie du cholestérol et des triglycérides, il est le principal site de synthèse et d'élimination de cholestérol.

Le cholestérol alimentaire est récupéré dans le plasma par : HDL, LDL, Chylomicrons.

Le cholestérol est un précurseur des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes, il est excrété dans les fèces et la bile.

Il est stocké dans l'hépatocyte sous forme d'ester de cholestérol qui sera utilisé pour la synthèse des sels biliaires, incorporés dans les lipoprotéines HDL, VLDL ou éliminé directement dans la bile(48,50).

### **3-2-4-Métabolisme des acides aminés :**

Ce processus permet la production de molécules importantes pour l'organisme :

- **tryptophane** transformé en 5 hydroxy-tryptophane pour donner la sérotonine (rôle important au niveau du cerveau).
- **Phénylalanine** transformée en tyrosine pour participer à la synthèse des hormones thyroïdiennes ou se transformer en DOPA (traitement de maladies neurologiques comme *Parkinson*) pour donner l'adrénaline, la noradrénaline et participer à la synthèse de la mélanine(50).

### **3-3-Vitamines :**

Le foie assure la synthèse, le stockage et le métabolisme des vitamines.

- Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) absorbées par l'intestin grêle, stockées dans le foie puis, sont distribuées vers l'organisme.
- Les vitamines hydrosolubles : stockage dans le foie, en particulier la vitamine B 12 et l'acide folique(45).

### **3-4-Hématopoïèse :**

Le foie participe à la fabrication de l'hémoglobine grâce à ces réserves en fer (stocké sous forme de ferritine) et en vitamine B12. Selon les besoins, le fer est libéré dans le sang associé la sidérophiline pour former la transferrine qui permet la formation de l'hémoglobine au niveau de la moelle osseuse(48,50).

### **3-5-Épuration :**

Le foie filtre certaines substances endogènes et exogènes dites xénobiotiques toxiques du sang pour qu'elles ne s'accumulent pas et ne causent pas de dommages.(51).

#### **3-5-1-Catabolisme protidique et élimination de l'urée :**

Le catabolisme de substances azotées donne l'ammoniac, dans l'eau l'ammoniaque  $\text{NH}_4\text{OH}$  se dissocie en ammonium  $\text{NH}_4^+$  et  $\text{OH}^-$ .

L'ion ammonium est toxique pour le système nerveux central ; c'est pour cette raison il y a deux systèmes qui assurent son élimination.

- Synthèse de glutamine.
- Cycle de l'urée(50,51).

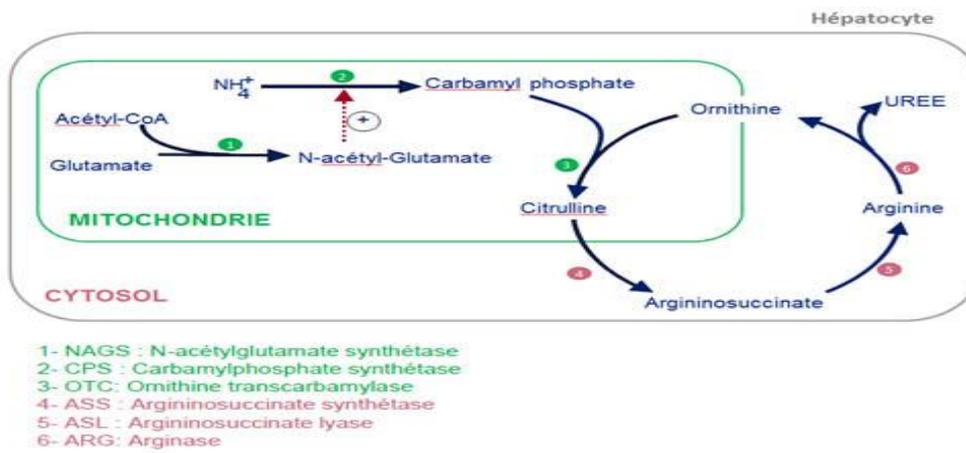


Figure 18 : Cycle de l'urée

### 3-5-2-Métabolisme de bilirubine :

La bilirubine est le produit de dégradation de l'hème, protéine retrouvée principalement dans l'hémoglobine.

La rate est le principal site de synthèse de bilirubine, mais le foie participe aussi à cette production via les cellules de Küpffer.

L'éclatement des globules rouges provoque l'ouverture du noyau protoporphyrinique et la libération de fer, monoxyde de carbone et la biliverdine qui se transforme en bilirubine.

La bilirubine non conjuguée est libérée dans le plasma ; elle est insoluble dans l'eau, donc elle se fixe sur l'albumine pour être transportée vers le foie où le complexe bilirubine-albumine va être capté par l'hépatocyte qui assure la conjugaison de bilirubine par l'acide glucuronique, puis éliminé par la bile.

La bilirubine conjuguée hydrosoluble passe dans l'intestin et se transforme soit en urobilinogène (oxydé en urobiline) éliminée par les urines, soit en stercobiline (couleur de selle) à élimination fécale(50,51).

### 3-5-3-Métabolisme des xénobiotiques (biotransformation) :

Pour être éliminées, les molécules liposolubles vont subir des réactions de biotransformation qui nécessitent la présence des enzymes à localisation hépatique.

Les réactions d'oxydoréduction (Phase 1) et conjugaison (Phase 2) sont les réactions enzymatiques les plus impliquées pour la biotransformation(50,51).

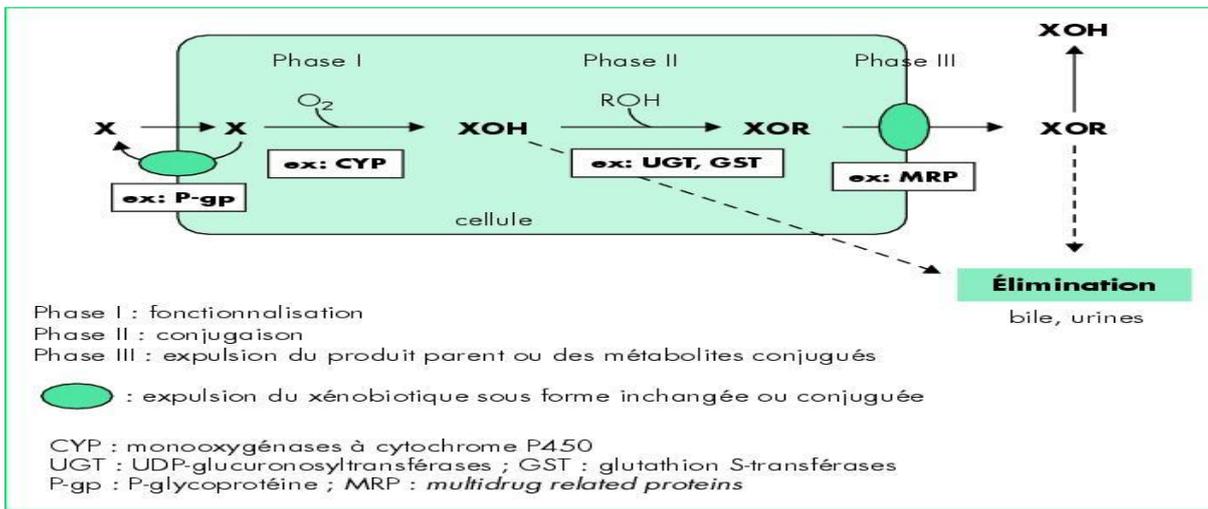


Figure 19 : Réactions de biotransformation

### 3-6-Régénération :

Le processus de régénération se poursuit pendant plusieurs mois jusqu'à ce que le tissu hépatique manquant soit remplacé.

La durée de ce processus varie selon l'âge de la personne, sa nutrition, la présence de dommages au foie et la quantité de foie qui a été supprimée. Dans le cas d'un foie malade, les hépatocytes ne peuvent répondre correctement, et il y a recrutement de la cellule ovale qui est considérée comme une cellule souche hépatique(51,52).

### 4-Examens et test des enzymes hépatiques :

Une enzyme, catalyseur biologique dont la présence permet l'accélération d'une réaction chimique. L'activité enzymatique est proportionnelle à la vitesse de la réaction. Le test enzymatique est la mesure de cette vitesse de réaction(53).

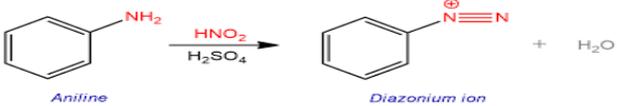
En cas d'une suspicion clinique d'atteinte hépatique basée sur l'anamnèse et l'examen physique, une indication est posée pour un dosage des tests hépatiques (ALAT, ASAT, PAL, GGT, Bilirubine).

On distingue deux types de tests hépatiques :

- Atteinte hépatocellulaire prédominante : élévation disproportionnée de transaminases.
- Choléstase prédominante : élévation disproportionnée des tests de choléstase(54).

Tableau récapitulatif des paramètres hépatiques(51,54,55,56).

Paramètres dosés	Localisation	Méthode de dosage	Valeurs usuelles
<b>ASAT = TGO</b>	Cœur Muscles Reins Foie	<p>TGO catalyse la réaction suivante :</p> $\text{Ac glutamique} + \text{Ac oxaloacétique} \longrightarrow \text{Ac } \alpha \text{ céto glutarique} + \text{Ac aspartique}$ <p>La mesure de l'activité enzymatique est assurée par conenzyme NADH,H<sup>+</sup> :</p> $\text{L-aspartate} + 2 \text{ oxoglutarate} \xrightarrow{\text{TGO}} \text{oxalo acétate} + \text{L-glutamate}$ $\text{Oxalo acétate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{MDH}} \text{L-malate} + \text{NAD}^+$ <p>La vitesse d'oxydation du NADH est proportionnelle à l'activité catalytique de la TGO. Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 340 nm.</p>	50 UI/L
<b>ALAT = TGP</b>	Cœur Reins Foie	<p>TGP catalyse la réaction suivante :</p> $\text{Acide glutamique} + \text{acide pyruvique} \xrightarrow{\text{TGP}} \text{acide } \alpha \text{ céto glutarique} + \text{alanine.}$ <p>*Technique spectrophotométrique dans UV :</p> <p>La vitesse d'oxydation du NADH est proportionnelle à l'activité catalytique de la TGP. Elle est déterminée par mesure de la diminution d'absorbance à 340 nm.</p> <p>Les réactions sont toujours couplées afin de permettre l'utilisation du NADH.</p> $\text{L-Alanine} + 2\text{- oxaloglutarate} \xrightarrow{\text{TGP}} \text{Pyruvate} + \text{L-Glutamate}$ $\text{Pyruvate} + \text{NADH,H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{L-Lactate} + \text{NAD}^+$	50UI/L

<p><b>PAL</b></p>	<p>Os Reins Cerveau Foie Canalicules biliaires</p>	<p>Les phosphatases alcalines catalysent l'hydrolyse du paranitrophénylphosphate(PNPP) en paranitrophénol et acide phosphorique. Le paranitrophénol(PNP) de coloration jaune est libéré proportionnellement à l'activité de la phosphatase et est mesuré par photométrie en milieu alcalin</p> $\text{PNPP} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{PAL}} \text{PNP} + \text{PO}_4\text{H}_3$	<p>37-111 UI/L</p>
<p><b>GGT</b></p>	<p>Reins Pancréas Fois</p>	<p>Catalyse les réactions d'hydrolyse et de transfert membranaire du radical membranaire glutamyl et d'autres aminoacides.</p> <p>Gglutamyl peptide+ acide aminé <math>\xrightarrow{\text{GGT}}</math> G glutamyl acide aminé + peptide.</p> <p>La détermination de l'activité enzymatique de GGT est faite par une méthode cinétique colorimétrique utilisant le L G–glutamyl-4 nitranilide.</p> <p>Glutamyl-4-nitranilide + glycyglycine <math>\xrightarrow{\text{GGT}}</math> glu-glycyglycine + 4 nitraniline.</p> <p>La vitesse de formation de la 4 nitraniline, qui correspond à l'activité de la GGTest déterminée en mesurant l'augmentation d'absorbance à 405 nm</p>	<p>Homme : &lt;36UI/L Femme : &lt;61 UI/L</p>
<p>Plasma après</p>		<p>La bilirubine est mesurée par la méthode de diazotation où la bilirubine agit avec certains sels de diazonium pour former des dérivés azoïques colorés.</p> <p>Le dosage de bilirubine totale se fait en deux étapes :</p> <p>*Première étape : formation de diazoréactif : (sel de diazonium)</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;"> <chem>Nc1ccccc1</chem> <math>\xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4]{\text{HNO}_2}</math> <chem>[N+]#Nc1ccccc1</chem> + <chem>O</chem> </p> <p style="text-align: center;"> <i>Aniline</i> <span style="margin-left: 150px;"><i>Diazonium ion</i></span> </p> <p style="text-align: right; font-size: small;"><a href="http://www.chemistryscore.com">www.chemistryscore.com</a></p> </div>	<p>*Bilirubine total= 10 mg/L</p>

<b>Bilirubine</b>	dégradation du pigment porphyrrique de l'hémoglobine.	<p>*Deuxième étape:la réaction colorée:</p> <p>* BRB+ diazoréactif → Azodérivé coloré.</p> <p>-la réaction est instantanée avec la BRB directe ou conjuguée.</p> <p>-lorsqu'il s'agit de la BRB indirecte ou libre, il faut la solubiliser à l'aide d'un adjuvant (accélérateur) :</p> <p>*caféine+benzoate de Na → Coloration verte.</p> <p>*diméthylsulfoxyde(DMSO) → Coloration violette (555nm).</p> <p>La bilirubine non conjuguée = bilirubine totale – bilirubine conjuguée</p>	<p>*Bilirubine conjuguée= 2mg/L</p> <p>*Bilirubine libre = 8 mg/L</p>
-------------------	---	--	---

Tableau 6 : Conditions de prélèvements et de conservation des paramètres hépatiques

▪ Temps de prothrombine (TP) :

La demi-vie des facteurs de coagulation hépatique est brève (quelques heures à 4 jours). La mesure du Taux de Prothrombine (TP) apprécie, entre autres, la concentration sérique de tous les facteurs synthétisés par le foie(51).

Ainsi, la diminution du TP est un marqueur précoce d'insuffisance hépatocellulaire (par défaut de synthèse) ou d'une cholestase (par défaut d'absorption de la vitamine K), et permet d'en suivre l'évolution à court terme.

\*\*On mesure le temps que prend un plasma nitraté à se coaguler en présence de thromboplastine et de calcium, il est influencé par tous les constituants de complexe prothrombinique (facteurs 2, 5, 7, 10).

Il est mesuré en seconde et correspond au temps de thromboplastine, et peut être converti en taux de prothrombine TP et les résultats vont être exprimés en pourcentage.

# **CHAPITRE IV**

## **L'hépatotoxicité des antipsychotiques**

## **1- Hépatotoxicité et iatrogène :**

Selon l'OMS ; l'iatrogène est toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament, survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement(51).

Les atteintes hépatiques liées à la prise des médicaments sont les principales formes de pathologies iatrogènes. Plusieurs médicaments sont incriminés et reproduisant l'ensemble de la pathologie non iatrogène du foie(57).

Les lésions hépatiques induites par les médicaments sont extrêmement variées, toutes les cellules hépatiques peuvent être affectées par les médicaments(51).

En dépit des progrès importants en toxicologie, et de la qualité croissante des essais cliniques en matière de sécurité, la fréquence des hépatites médicamenteuses n'a pas diminué au cours des dernières années et constitue la principale cause de mortalité liée aux médicaments et de retrait du marché(58).

Plusieurs principes actifs perturbent la fonction hépatique sur le plan biologique ou clinique et nécessitent un suivi particulier. Depuis 1989 une douzaine de spécialités ont été retirées de marché à cause de leur toxicité hépatique parfois fulminante. Parmi ceux-ci ; deux concernaient la psychopharmacologie, Alpidem (Ananxyl®) et Médifoxamine (Clédial®).

L'Amineptine (Survector®), responsable d'hépatite cholestatique ou mixte a été retiré du marché en 1999.

L'Atrium utilisé comme correcteur de tremblements en psychiatrie, et à usage limité pour le traitement du sevrage alcoolique était retiré définitivement du marché en Mars 2001(59).

Plus de 1148 DCI suspectée d'être hépatotoxique sont citées dans le fichier HEPATOX publié en 2000 (centre de pharmacovigilance à l'hôpital Saint -Antoine de Paris) ; 54.2% de ces principes actifs était à l'origine d'une perturbation biologique, et 35% correspondaient à une atteinte aiguë, 16% des médicaments cités appartenait à la classe de la neuropsychiatrie(59).

Selon la famille de médicament utilisée, les atteintes hépatiques sous les neuroleptiques varient beaucoup. L'incidence des augmentations des enzymes hépatiques est très importante, avec les phénothiazines >20%, mais aussi avec les butyrophénones(59).

L'atteinte clinique sous phénothiazines reste limitée et peu fréquente (0.1-1%) sous forme d'une hépatite choléstatique. Les premiers signes apparaissent au bout d'une à deux semaines, le mécanisme est de nature soit toxique à cause de métabolites, soit de type hypersensibilité, soit mixte. Un déficit en enzyme responsable de sulfoxydation a été détecté chez les patients ayant développé une hépatite sous phénothiazines(59).

Par contre ; l'hépatite clinique est rare avec les butyrophénones avec une incidence estimée à 0.002% et un délai d'apparition de l'ordre de 4 à 5 semaines.

L'Amisulpiride, la Clozapine, l'Olanzapine et la Risperidone constituent une nouvelle classe pharmacologique dite antipsychotique atypique connue par la réduction significative de certains effets indésirables, mais peuvent aussi être responsables d'une atteinte hépatique(59).

## **2-Définition de l'hépatotoxicité médicamenteuse :**

L'hépatotoxicité induite par les médicaments (DILI pour « Drug induced liver injury ») désigne toute atteinte hépatique provoquée par la prise d'un médicament, d'un composé phytothérapeutique ou d'un complément alimentaire. Ses manifestations varient d'une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques à des atteintes hépatiques sévères.

Le plus souvent, les DILI sont considérées comme étant idiosyncrasiques, c'est-à-dire imprévisibles, indépendantes de la dose, de la voie et de la durée d'administration du médicament. À l'opposé, certains médicaments provoquent une hépatotoxicité prévisible et dose dépendante.

La toxicité hépatique peut se manifester sous plusieurs formes : hépatite, nécrose, et même stéatose lors d'accumulation de gras dans le foie(60,61).

Le lien de causalité entre le médicament et l'atteinte hépatique est basé sur des critères chronologiques et cliniques qui permettent d'éliminer d'autres causes et a démontré le rôle de médicament(58).

### **2-1- Critères chronologiques :**

Le premier critère est l'intervalle entre le début du traitement par le médicament suspecté et le début de l'atteinte hépatique. Cette période peut être très variable ; le délai est considéré comme suggestif lorsqu'il est compris entre une semaine et trois mois. Un à deux jours, une durée très courte observée chez les malades ayant été déjà exposés au médicament et qui ont été déjà sensibilisés. Le délai entre trois mois et un an reste compatible, mais au-delà de cet intervalle le rôle du médicament sera peu probable.

Le second critère se définit par la disparition des perturbations hépatiques après arrêt de traitement, et la diminution de transaminases de plus de 50% en une semaine, la guérison complète est obtenue en quelques semaines.

Le dernier critère est la rechute des anomalies hépatiques après la ré administration de médicament incriminé. Cela constitue un excellent critère diagnostique, cependant cette réexposition peut être potentiellement dangereuse, surtout en cas d'hépatite immunoallergique qui peut se développer vers une hépatite fulminante fatale après une seule ré administration(51,58).

### **2-2-Critères cliniques :**

Les critères sont fondés sur l'exclusion d'autres causes qui pourrait expliquer l'atteinte hépatique d'une part ; et sur la présence des caractères qui orientent vers une cause médicamenteuse d'autre part.

### **2-2-1-Critères d'élimination négative :**

Pour les hépatites aiguës, il est important de chercher un antécédent de maladie hépatique ou biliaire, une consommation excessive d'alcool ou des facteurs de risque d'hépatite virale (toxicomanie, transfusion sanguine, intervention chirurgicale récente, voyage dans un pays endémique).

Des dépistages sérologiques doivent être réalisés, principalement pour les hépatites virales A, B, C, D et E, et dans certains cas, pour le Cytomégalo virus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), et virus herpétique (HSV).

Certaines atteintes hépatiques ont une origine cardiovasculaire, et peuvent être provoquées par dysfonctionnement cardiaque ou par hypotension, entraînant une ischémie. Cela se produit majoritairement chez les personnes âgées ou à risque cardiovasculaire(51,58).

Ce diagnostic différentiel est encore méconnu, et de nombreuses molécules sont encore impliquées à tort.

Au cours des lithiases biliaires, les transaminases peuvent être fortement augmentées (jusqu'à 10 fois la normale), et simuler une hépatite aiguë. Il convient donc d'éliminer ce diagnostic par échographie(51,58).

On devra également éliminer entre autres, les hépatites auto-immunes, les cholangites, certaines hépatites bactériennes pouvant reproduire la symptomatologie d'une hépatite aiguë (hépatites à *Listeria*, *Salmonelles*, ou *Campylobacter*), et chez les sujets jeunes, une maladie de Wilson(51,58).

### **2-2-2-Critères positifs :**

Certaines hépatites médicamenteuses sont accompagnées de la présence d'anticorps particuliers ayant une grande valeur diagnostique (par exemple les anticorps anti-mitochondries de type 6 pour l'isoniazide, les anticorps anti-LKM2 ou anti-CYP 2C19 pour l'acide tiénilique, les anti-CYP 1A2 pour la dihydralazine, et anti-CYP 2E1 pour l'halothane)(51,58).

Dans certains cas, il est possible de doser directement le médicament dans le sang ou les tissus (pour le paracétamol par exemple, ou pour les surdosages en vitamine A)(51,58).

Une manifestation d'hypersensibilité ne représente pas un marqueur spécifique d'iatrogène, mais possède tout de même une valeur diagnostique, non seulement pour incriminer un médicament, mais également pour orienter vers un mécanisme immunoallergique.

Une biopsie hépatique pourra également contribuer au diagnostic en mettant en évidence des dépôts de médicament, ou des lésions suggestives d'une réaction médicamenteuse(51,58).

### **3- Mécanisme de l'hépatotoxicité :**

La toxicité hépatique est due à la transformation des médicaments en métabolites réactifs toxiques (CYP450 hépatique).

Les métabolites réactifs sont détoxifiés par différents systèmes de protection, comme glutathion conjugaison et les époxydes hydrolase.

Lorsque ces mécanismes sont dépassés, les métabolites toxiques réactifs peuvent se lier de façon covalente sur les constituants de l'hépatocyte et entraîner la mort cellulaire en interférant avec l'homéostasie cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques. La toxicité peut être aussi liée à une apoptose de l'hépatocyte ou à des dysfonctionnements mitochondriaux. Différents mécanismes peuvent s'associer pour un même médicament(58,62).

#### **4-Facteurs favorisant l'hépatotoxicité médicamenteuse :**

L'hépatotoxicité médicamenteuse peut être due à plusieurs facteurs :

- ✓ Facteurs nutritionnels : le jeûne et la dénutrition qui diminuent la capacité de détoxification (baisse de glutathion).
- ✓ Le sexe féminin.
- ✓ Les extrémités d'âge.
- ✓ L'induction enzymatique qui augmente la transformation d'un médicament en métabolite réactif (alcoolisme chronique).
- ✓ Le caractère lipophile de médicament.
- ✓ Le degré de métabolisme hépatique.
- ✓ Un surdosage qui induit un fort métabolisme hépatique.
- ✓ Présence d'une maladie hépatique d'origine alcoolique et virale.
- ✓ Hépatopathies liée à l'obésité .
- ✓ Déficience dans le mécanisme de détoxification.
- ✓ Facteurs génétiques : polymorphisme dans différents gènes ; CYP450, Glutathion, S-transférase, HLA (HLADR6 pour chlorpromazine)(58,61).

#### **5-Atteintes hépatiques causées par les médicaments :**

##### **5-1-Hépatites aiguës :**

##### **5-1-1- Mécanismes :**

La toxicité est le plus souvent causée par les métabolites et non pas par les médicaments eux-mêmes

Dans le cas normal, ces métabolites sont facilement détoxifiés par différents systèmes de protection :

- Les métabolites inactivent eux-mêmes les enzymes (le plus souvent des CYP) responsables de leur formation, ce qui limite leur production.
- Ils sont conjugués au glutathion qui est un détoxifiant.
- Ils sont désactivés par des époxydes hydrolases.

□ Il existe une protection contre la peroxydation lipidique par la vitamine E, le glutathion peroxydase, et la catalase(51).

Lorsque ces mécanismes sont saturés, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur certains constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire en interférant avec l'homéostasie cellulaire ou en déclenchant des réactions immunoallergiques.

Les métabolites peuvent également entraîner la mort hépatocytaire par apoptose (par fragmentation des acides nucléiques dans le noyau), ou en provoquant des dysfonctionnements mitochondriaux.

Certains médicaments peuvent associer ces différents mécanismes.

On distingue les hépatites toxiques et immunoallergiques(51).

## **5-2-Hépatites toxiques : il en existe deux types :**

### **5-2-1-Les hépatites liées à un surdosage :**

Sont prévisibles, précoce, et dont l'évolution est souvent fatale.

### **5-2-2-Les hépatites toxiques idiosyncrasiques :**

Se produisent à des doses thérapeutiques. Elles ne sont pas prévisibles, et ne touchent qu'une fraction des patients traités(51).

## **5-3-Hépatites immunoallergiques:**

Elles sont dues à une réaction à l'encontre d'un néoantigène, créé par la fixation covalente des métabolites réactifs à des constituants de la membrane plasmique hépatocytaire.

Il peut alors se produire une réaction auto-immune, se traduisant par la formation d'auto-anticorps sériques.

Ces auto-anticorps peuvent être spécifiques (comme ceux évoqués précédemment), ou non, d'un médicament donné(51).

✚ Les hépatites aiguës constituent la principale forme d'atteinte hépatique médicamenteuse. Il existe une classification basée sur des valeurs biochimiques plutôt que sur des critères histologiques, ce qui permet de distinguer les hépatites en fonction de leur évolution et de leur pronostic.

On va donc chercher à mesurer les activités sériques de ALAT, des PAL, et établir leur rapport R. Les principaux syndromes de l'atteinte hépatique sont l'atteinte cytolytique, choléstatique et mixte(51,63).

### **A-Syndrome de la cytolyse :**

Comme son nom l'indique, ce syndrome correspond à une lyse cellulaire. Par conséquent, le contenu des cellules hépatiques se déverse dans le sang, dans ce cas l'élévation de l'ALAT est prédominante et supérieure à deux fois la normale sans augmentation des PAL, et le rapport  $R > 5$ .

Ces atteintes ne sont généralement pas spécifiques et ressemblent fortement aux hépatites aiguës virales.

Elles peuvent être asymptomatiques, ou bien révélées par des signes généraux, telles qu'une asthénie, une anorexie, des vomissements, des douleurs abdominales, qui peuvent être associés à un ictère. Il n'y a pas

d'hépatomégalie ou celle-ci est très limitée. Sur le plan anatomopathologique, le principal caractère est la nécrose hépatocytaire.

Ces symptômes peuvent être accompagnés de troubles de la coagulation et d'une encéphalopathie hépatique. Ces situations sont généralement de mauvais pronostic, et évoluent vers un décès dans 90 à 95% des cas. Il faut alors recourir à une transplantation en urgence.

À l'arrêt de traitement, on observe une amélioration rapide et une guérison complète sur le plan clinique et biologique en quelques semaines(51,63,64).

### **B-Le syndrome de cholestase :**

Il s'agit d'une atteinte hépatique au niveau de la synthèse ou de l'excrétion biliaire. Dans ce cas les PAL sont augmentés de plus de deux fois la normale alors qu'ALAT reste inchangée, et le rapport  $R < 2$ (51,63,64).

On en distingue deux sous-types :

#### ➤ **La cholestase pure :**

La symptomatologie clinique est caractérisée par un ictère, un prurit, une décoloration des selles et des urines foncées.

Sur le plan biochimique, l'augmentation des PAL est associée à une hyperbilirubinémie conjuguée, une hypercholestérolémie, une augmentation de l'activité de la  $\gamma$ GT et de la concentration en acides biliaires.

L'arrêt de l'administration des médicaments en cause est suivi d'une disparition de la cholestase clinique et biologique en quelques semaines et sans séquelle(51,63,64).

#### ➤ **Hépatite cholestatique:**

Elle est beaucoup plus fréquente que la cholestase pure.

On retrouve la même symptomatologie que pour la cholestase pure, pouvant être associée à des douleurs abdominales parfois intenses, de la fièvre, des frissons, et des manifestations d'hypersensibilité, ou peut simuler une obstruction aiguë des voies biliaires(51,63,64).

Dans la majorité des cas, l'interruption du traitement responsable est suivie d'une guérison complète en quelques semaines.

Dans certains cas, il y a une évolution vers une cholestase chronique, entraînant la destruction progressive des canalicules biliaires.

Le mécanisme de ces atteintes est généralement immunoallergique.

Ceci est renforcé par l'observation de plusieurs cas d'hépatotoxicité croisée entre médicaments ayant des structures chimiques voisines par exemple, entre différents dérivés des phénothiazines, entre antidépresseurs tricycliques(51,63,64).

### **C-Atteintes hépatique aiguë mixte :**

Les taux d'ALAT et de PAL sont tous les deux augmentés, et  $2 < R < 5$ .

Comme leur nom l'indique, les manifestations cliniques, histologiques et biologiques correspondent à un mélange de celle observée au cours des hépatites cytolytiques et cholestatiques.

Il y a le plus souvent un ictère.

Exceptionnellement, elles peuvent évoluer vers une hépatite fulminante.

Leur mécanisme principal est immunoallergique(51,64).

## **6-Recommandations et prévention :**

Le diagnostic de DILI est un diagnostic d'exclusion, tout d'abord, il faut écarter toute autre cause d'origine non médicamenteuse (virale, alcoolique, stéatose hépatique non alcoolique). La cinétique d'apparition de l'atteinte hépatique, l'amélioration des manifestations cliniques ou du bilan hépatique après l'arrêt du traitement orientent sur l'origine médicamenteuse. La réapparition de l'atteinte en cas de reprise du traitement précise l'imputabilité, mais elle n'est pas pratique à but diagnostique. Il s'agit d'arrêter en priorité les traitements pour lesquels les données de littérature sont les plus fournies en termes d'hépatotoxicité, même si formellement l'absence de ces données ne permet pas d'exclure le lien causal(61). À cet égard, compte tenu de la fréquence des DILI associées aux composés phytothérapeutiques, il est indispensable de préciser l'anamnèse médicamenteuse, car leur consommation n'est pas toujours spontanément rapportée par les patients, qui ne les considèrent souvent pas comme des composés potentiellement toxiques(61).

L'anamnèse doit impérativement inclure la prise de traitements en vente libre, notamment de paracétamol (aussi présent dans de multiples préparations composées), dont la toxicité dose-dépendante est responsable de 40 % des insuffisances hépatiques aiguës(61).

La mesure de prévention la plus simple est d'éviter la prescription de plus de médicaments provoquant une hépatotoxicité. Cette mesure n'est cependant pas toujours possible, surtout lors d'un traitement nécessitant plusieurs médicaments psychotropes ou lors d'une importance de l'association d'un antipsychotique avec un sédatif pour réaliser la stabilisation des patients.

Un bilan de contrôle doit être établi pendant la durée de traitement et qui comporte : numération de formule sanguine, avec décompte plaquettaire, temps de prothrombine, et le bilan hépatique pour évaluer le fonctionnement hépatique et la tolérance du foie au traitement(65).

Une médication neuroleptique même à court terme impose une surveillance clinique, paraclinique et multidisciplinaire pendant toute la durée de la prescription. Elle a pour but la prévention, le diagnostic et le traitement des effets délétères liés à ces molécules. Ainsi, ces mesures visent non seulement les effets indésirables prévisibles en raison des propriétés pharmacologiques des molécules employées, mais aussi ceux de nature allergique ou idiosyncrasique.

Prévention de syndrome malin des neuroleptiques.

La nécessité de surveiller la fonction hépatique(65).

Et finalement, la sensibilisation de la population sur l'automédication et la phytothérapie qui pourraient être hépatotoxiques.



# **La Partie pratique**

## 1-Introduction :

L'hépatotoxicité médicamenteuse est l'une des causes de retrait des médicaments du marché pharmaceutique. Chaque fois une molécule hépatotoxique est retirée du marché, de nouvelles molécules sont introduites qui eux aussi peuvent être à leur tour hépatotoxiques(64).

L'épidémiologie de l'hépatotoxicité médicamenteuse reste mal documentée, basée sur des données rétrospectives recueillies à partir des bases de données des centres de pharmacovigilance, des cohortes recueillies dans des services spécialisés et des données collectées par l'industrie pharmaceutique(58).

La prévalence de l'hépatotoxicité des médicaments est très variable d'une molécule à l'autre. Les médicaments ayant une forte prévalence de toxicité (> 1 %), sont généralement retirés avant même la mise sur le marché. La fréquence maximale des médicaments commercialisés est aux alentours de 1 %. Pour l'immense majorité des médicaments, le risque d'hépatotoxicité est plus rare, compris entre 1/10 000 et 1/100 000. Cela explique que la toxicité ne soit pas détectée durant les essais cliniques dont les effectifs sont généralement compris entre 2000 et 8000(58).

Ainsi, les premiers cas d'hépatotoxicité sont habituellement rapportés au cours des deux premières années de mise sur le marché. Il existe peu d'études prospectives permettant d'évaluer le risque d'hépatotoxicité dans la population générale. La principale, réalisée dans la Nièvre entre 1997 et 2000 incluant 81 000 personnes a montré une incidence des atteintes hépatiques de 14/100 000. Cela est 16 fois plus élevé que les notifications spontanées d'atteintes hépatiques médicamenteuses collectées par les centres de pharmacovigilance correspondants. Par extrapolation, les hépatites médicamenteuses seraient environ 8000 pour 60 millions d'habitants, incidence supérieure à celle des hépatites B et C en France. Cela souligne que le système de notification spontanée recueille une information très incomplète. D'autres études prospectives, américaines, ont été récemment publiées. L'une d'elles était centrée sur les hépatites aiguës graves à partir d'un réseau mis en place depuis 1998(58) .

Entre 1998 et 2007, la principale cause était le paracétamol, suivi par les médicaments pris aux doses recommandées, au même niveau que les hépatites virales(58).

Dans 14 % des cas, la cause était inconnue, pouvant inclure un médicament ou un produit chimique non identifié.

L'autre étude prospective provient du réseau américain pour les hépatites médicamenteuses idiosyncrasiques (HMI ou DILI pour l'abréviation anglaise). Elle confirmait que 13 % des hépatites graves étaient liés à une cause médicamenteuse idiosyncrasique et que les compléments alimentaires et phytothérapie étaient responsables de 9 % des HMI(58).

L'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse est responsable de 11 à 13% des insuffisances hépatiques aiguës, pouvant même nécessiter une transplantation hépatique. Une étude récente en Islande estime

l'incidence annuelle des DILI à 19.1 cas par 100000 personnes versus 13.9 cas par 100000 personnes en France(61).

Parmi les traitements les plus fréquemment incriminés, on retrouve les psychotropes ; dans une série de 300 cas collectés par le *Drug Induced Liver Injury Network* (DILIN) aux États-Unis, les médicaments du système nerveux centraux arrivent en deuxième position des origines de DILI. Il s'agit essentiellement d'antiépileptiques(61).

Une étude épidémiologique de pharmacovigilance cas-contrôle mentionne l'acide valproïque, la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, l'amisulpride, comme causes probables à hautement probable de DILI(61).

## **2-But de l'étude :**

- Le but de cette étude est d'évaluer l'hépatotoxicité liée à la prise des antipsychotiques par une surveillance de bilan hépatique et hémobiologique.
- Prendre conscience de la gravité de l'hépatotoxicité liée à la prise des antipsychotiques par les médecins traitants et le personnel du service de psychiatrie, et d'adapter par conséquent la surveillance clinique et thérapeutiques des patients.

## **3-Matériels et méthodes :**

### **3-1-L'objectif principal :**

Est d'étudier et comparer le lien entre la prise des antipsychotiques typique ou atypiques et l'apparition d'une toxicité hépatique qui se manifeste par une perturbation de bilan hépatique (élévation des transaminases, phosphatase alcaline, gamma glutamyl transférase, bilirubine directe et indirecte et une réalisation du rapport de l'hépatotoxicité) chez les patients suivis au service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

### **3-2-Objectifs secondaires :**

\*Évaluer l'apparition de l'hépatotoxicité lors de prise des antipsychotiques typiques en fixant le médicament le plus hépatotoxique dans cette classe.

\* Évaluer l'apparition de l'hépatotoxicité lors de prise des antipsychotiques atypiques en fixant le médicament le plus hépatotoxique dans cette classe.

\*Comparer le lien entre la prise d'antipsychotiques typiques et atypiques et l'apparition d'une perturbation du bilan hépatique sans hépatotoxicité.

## **4-Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude cohorte descriptive prospective de type exposé non exposé visant à comparer les anomalies de bilan hépatique chez un groupe composé de patients qui présente des affections psychiatriques et consomme pour la première fois des antipsychotiques ou en arrêt thérapeutique de minimum deux mois, avant (groupe non exposé) et après l'exposition aux antipsychotiques (groupe exposé). Donc chaque patient est considéré comme son propre témoin ; pour réaliser la faisabilité de l'étude

et l'homogénéité des deux groupes pour pouvoir comparer et étudier le facteur traitement ; on élimine tous les autres facteurs et on ne laisse que la prise des antipsychotiques.

La durée du suivi est de quatre semaines.

### **5-Population de l'étude :**

Ce sont des patients qui présentent des affections psychiatriques et nécessitent la prise d'antipsychotiques pour la première fois ou ayant fait un arrêt thérapeutique de plusieurs mois (au minimum deux mois).

Ceci pour assurer l'élimination complète du médicament de l'organisme, puis cette même population est considéré comme exposé après l'administration d'un traitement antipsychotique de quatre semaines.

### **Ont été inclus dans l'étude :**

- Les patients ayant des affections psychiatriques suivis au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, traités par les antipsychotiques pour la première fois ou ayant fait un arrêt thérapeutique de plusieurs mois (minimum 2 mois).

Âge : 18 à 50 ans.

Sexe confondu.

Traitement maintenu pendant minimum quatre semaines.

### **Ont été non inclus dans l'étude :**

- Sujets ayant fait un arrêt thérapeutique inférieur à deux mois.
- Sujets âgés de moins 18 ans ou de plus de 50 ans.
- Sujets présentant une insuffisance hépatique ou une hépatite virale connue ou détectée au préalable de l'étude.
- Sujets présentant des antécédents d'une pathologie hépatique ou biliaire ou une pathologie pouvant présenter un retentissement hépatique.
- Sujets soumis à un traitement pouvant interférer avec la fonction hépatique (provoque des élévations des enzymes hépatiques) :
  - Les antiépileptiques
  - Les antidépresseurs

### **Ont été exclus de l'étude :**

- Sujets soumis à un changement thérapeutique durant la période d'étude.
- Sujets ne respectant pas leur rendez-vous durant leur suivi à titre externe.

✓ **Facteur étudié :** la prise des antipsychotiques classiques et atypiques.

- ✓ **Outil de jugement du l'objectif principal** :-Perturbations du bilan hépatique avec réalisation du rapport de l'hépatotoxicité :

R=ALAT (xLNS)/phosphatase alcaline (xLNS)

- ✓ **Critère de jugement des objectifs secondaires** : Perturbations de bilan hépatique.

## **6-Déroulement de l'étude :**

Pour assurer la faisabilité de l'étude et avoir de l'aide dans le recrutement des patients, l'équipe médicale et administrative du service de psychiatrie a été suffisamment informée sur notre étude et qui consiste à effectuer un bilan hépatique initial avant toute prise de traitement puis après le troisième jour de début de traitement , après une semaine ;puis après quatre semaines, à condition que le traitement soit maintenu durant cette période et s'assurer que le patient prend ses médicaments correctement et avec la même dose.

## **7-Planification de l'étude :**

Lieu de l'étude : L'étude a été effectuée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, qui est un service d'urgence, composé de 2 parties :

Côté homme constitué de 6 lits et 1 isolement et côté femme constitué de 15 lits et 1 seul isolement. La capacité totale du service étant de 21 lits et 2 isolements.

Gestion de l'étude : Le recueil des données concernant le malade et ses antécédents s'est fait d'une manière passive à partir des dossiers et d'une manière active avec les malades eux-mêmes, leurs familles ou leurs médecins. Ces données sont mentionnées dans un questionnaire.

- ✚ *Considérations éthiques* :les patients sont informés du geste et seuls ceux qui acceptent de faire ces bilans sont recrutés dans l'étude.

## **8-Méthode utilisée pour l'enregistrement des résultats des tests hépatiques :**

### **8-1-Préparation du patient :**

- Bien expliquer les conditions de prélèvements aux patients.
- Repos strict du patient (pression artérielle dans les normes, état psychique du patient)

### **8-2-Respect des conditions de prélèvements :**

- Bilan hépatique : Recueille du sang veineux dans un tube hépariné après pose du garrot situé à +/- 10 cm de site de prélèvement.
- TP : Recueille du sang veineux dans un tube citraté (il est préférable de ne pas poser le garrot).
- Respect de niveau du remplissage (ratio sang/ anticoagulant)
- Homogénéisation de tube maximum 2 min après le prélèvement, par 6-8 retournements lents.
- Étiquetage des tubes : Nom, Prénom du patient.

-Le tube doit être accompagné d'une ordonnance qui comporte les renseignements du patient et les paramètres à doser.



Figure 20 : Tube héparine en vert, tube citrates en bleu

### **9-Manipulateurs :**

Les investigateurs recueillent le sang veineux dans deux types de tubes : un tube citraté pour la réalisation du TP et un tube hépariné pour la réalisation de bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT, Bilirubinetotale et conjuguée) transportent les prélèvements vers le laboratoire central de CHU Tlemcen, unité de biochimie médicale.

Lors du transport des tubes, il faut éviter l'hémolyse des échantillons, car elle affecte, interfère ou invalide les résultats de notre analyse.

Chaque tube sera analysé suivant tout un long processus ; tous d'abord on doit présenter une ordonnance qui comporte le nom du patient pour avoir un numéro d'enregistrement convenable au tube puis on le transporte vers la salle de réception où il reçoit une position pour le centrifuger et puis il va être transmis vers l'automate ADVIA 1800 qui réalise les analyses envisagées.

Les conditions de conservation doivent être strictement respectées.

<b>Paramètre dosé</b>	<b>Valeurs usuelles</b>	<b>Condition de prélèvement</b>	<b>Conditions de conservation</b>
<b>ASAT (U/L)</b>	0-45	L'analyse peut être pratiquée sur sérum (sans anticoagulant) ou plasma (héparinate de lithium). Il est nécessaire de veiller à l'absence d'hémolyse de l'échantillon	24h à température ordinaire
<b>ALAT (U/L)</b>	0-45		3-4 jours à +4°C 6-7 jours à -20°C
<b>PAL (U/L)</b>	46-129		Conservation bonne 7 jours à température ambiante ou à +4°C Jusqu'à 1 mois à -20°C
<b>GGT (U/L)</b>	1-73		Conservation bonne 7-8 jours à 2-8°C
<b>Bilirubine total (mg/L)</b>	2.0-10.0		Protection contre la lumière, car la bilirubine est photosensible
<b>Bilirubine direct (mg/l)</b>	0.0-2.0		
<b>TP</b>	70%-100%		Analyse sur plasma avec anticoagulant citrate trisodique en utilisant un garrot peu serré et laissé moins d'une minute, le prélèvement par seringue doit être évité, car il favorise la formation des microcaillots

Tableau 7 : valeurs usuelles du bilan hépatique

## 10-Matériel utilisé:

Pour la réalisation des analyses des patients inclus dans notre étude, l'automate utilisée est :ADVIA 1800.

### 10-1-Description de système :

ADVIA 1800 est un analyseur automatisé de chimie clinique pouvant effectuer des tests sur sérum, plasma, ou urine humaine ; à un débit de 1200 tests photométriques par heure et 600 tests d'électrolytes par heure.

Le système ADVIA 1800 est destiné à une utilisation diagnostique in vitro(66).

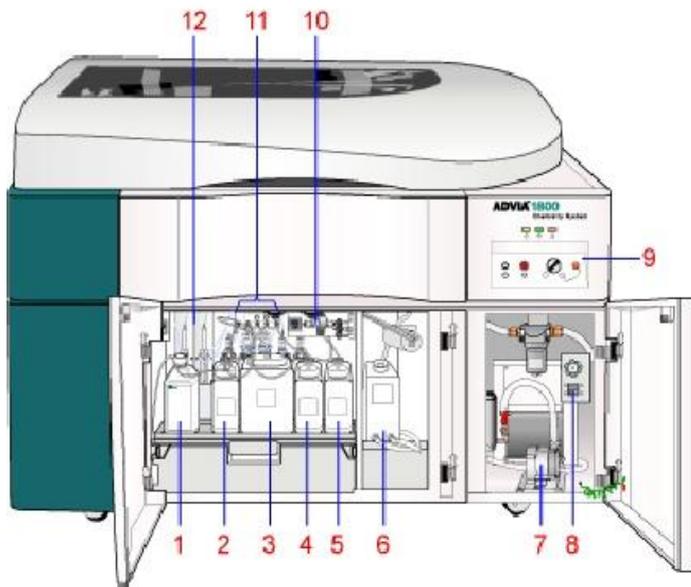


Figure 21 : Représente une vue de l'ensemble de matériel.

1-Solution tampon

2- Huile de bain d'incubation

3- Diluant salin isotonique

4-Solution de lavage en cuvette

5- Conditionneur de cuvettes

6-Bouteille d'eau pure

7-Pompe à huile de bain de réaction

8-Grand filtre de pompe à eau

9-Panneau d'alimentation et d'affichage

10-Filtre en ligne

11-Connecteurs de capteur de niveau

12-Pompes (derrière les flacons de réactif)

## **10-2-Mode opératoire :**

1-Livraison de l'échantillon au plateau de réaction ; sachant que chaque cycle d'échantillonnage comprend les étapes suivantes : déplacement de sonde d'échantillonnage vers la position d'aspiration et aspire l'échantillon puis retourne au port de lavage, où l'eau déminéralisée lave sa surface extérieure, puis elle distribue l'échantillon dans une cuvette. Finalement, lavage du SPP par l'eau dégazée.

2-Les cuvettes de l'analyse contiennent 80 à 300  $\mu\text{L}$  de liquide de réaction et sont maintenues à une température de 37°C en étant émergé dans le réacteur qui contient un bain d'huile à chauffage.

3-Le plateau de la réaction tourne dans le sens contraire des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que les cuvettes se trouvent dans la position où les réactifs sont distribués.

Toutes les six secondes, le plateau de réaction déplace les cuvettes contenant le liquide de réaction (échantillon et réactif) devant une lampe halogène, qui envoie de la lumière à travers les cuvettes. Chaque fois, une longueur d'onde différente est mesurée. Le spectrophotomètre mesure ensuite l'absorbance en fonction de l'énergie de la lampe et de la densité optique des cuvettes. Ce processus est répété autant de fois et autant de longueurs d'onde que requis par les conditions du test. Un réservoir de refroidissement maintient la température de la lampe.

4- Une fois les mesures requises terminées, le système lave les cuvettes avec un conditionneur cellulaire, et les données de mesure vont être affichées la fenêtre de réaction Monitor(66).

Pour s'assurer de la fiabilité des résultats, on a réalisé d'autres analyses :

\*Sérologie virale :

Considérée comme un critère clinique pour éliminer la présence d'une hépatite virale non médicamenteuse, donc pour chaque patient on a fait un bilan sérologique afin d'écarter toute hépatite virale (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HIV, CMV, EBV, Virus de l'herpès) et ne pas confondre avec l'hépatite médicamenteuse recherchée dans notre étude (58).

\*FNS : réalisé au niveau du laboratoire d'hémiobiologie, pour vérifier le taux des polynucléaires éosinophiles qui ont une relation étroite avec la prise des antipsychotiques.

\*TP : qui constitue le meilleur paramètre reflétant la fonction hépatique.

Pour s'assurer de la qualité des résultats obtenus :

-Respect des conditions de prélèvement, de transport, et de conservation.

-Respect strict des étapes d'analyse :pré analytique, analytique, post analytique.

-Assurance de contrôle qualité régulier de l'automate réalisant les analyses.

\*Pour chaque patient inclus dans notre étude on a réalisé 4 prélèvements, 1 avant le début de traitement et 3 après le début du traitement (après troisième jour, le septième jour et après 1 mois).

Justification des délais choisis pour la réalisation des analyses :

L'intervalle entre le début du traitement et l'apparition de l'atteinte hépatique est variable :

- Un à deux jours : durée très courte observée chez les patients ayant été déjà exposés au médicament.
- Une semaine à trois mois : considéré comme un délai suggestif de l'apparition de l'atteinte hépatique.
- Trois mois à un an : le délai reste compatible(51,58).

On a réalisé les prélèvements de la façon suivante :

- J3 : Après deux jours de début de traitement, parce qu'il y a des patients qui ont été déjà exposés au traitement (une durée > 2 moi)
- J7 : Après une semaine de début de traitement, parce que c'est un délai suggestif de l'apparition de l'atteinte hépatique.
- 1 Mois : Après 1 mois de début de traitement (le délai est toujours suggestif).

Méthode de calcul de rapport de l'hépatotoxicité liée à la prise des antipsychotiques :

Pour le calcul du rapport, on doit appliquer la formule commune à tout le DILI :

$$R = \text{ALAT (xLNS)} / \text{phosphatase alcaline (xLNS)}$$

- Atteinte hépatocellulaire : ALAT >2 LNS et R >5
- Atteinte choléstatique : PAL > 2LNS et R <2
- Atteinte mixte : ALAT et PAL >2LNS et 2 < R < 5 (60,61).

LNS des ALAT=45 U/L

LNS des PAL=129U/L.

## 11-Traitement statistique des données :

L'analyse statistique des données a été réalisée par un médecin épidémiologiste par le logiciel IBMSPSS version 21. Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives, l'exploitation des données a été faite selon des critères de jugement des variations des enzymes hépatiques. L'étude a été réalisée pour un échantillon apparié un test de khi-deux de Pearson a été utilisé pour les effectifs avant et après prise des médicaments antipsychotique

# **CHAPITRE V**

## **Les Résultats**

## 1- Caractérisations sociodémographiques :

### 1-1-Selon le sexe :

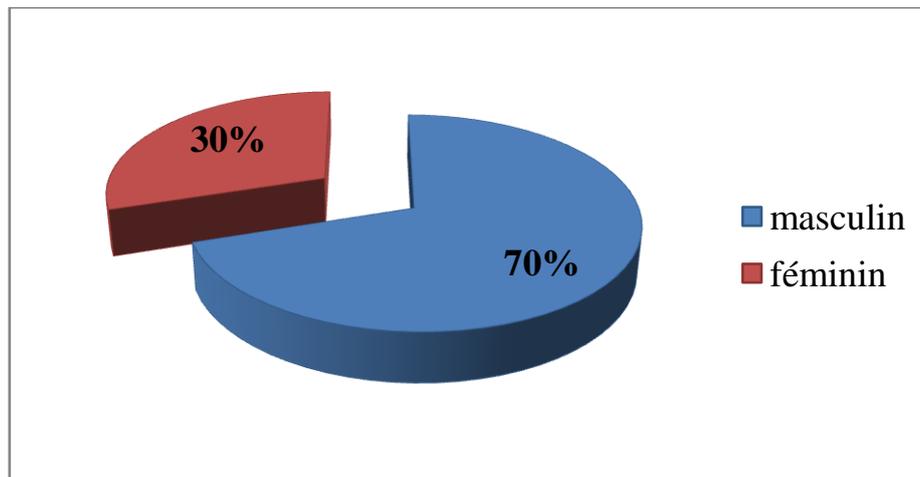


Figure 22: Répartition des patients selon le sexe

On note une prédominance de sexe masculin (sex-ratio=2,3)

### 1-2-Selon l'âge :

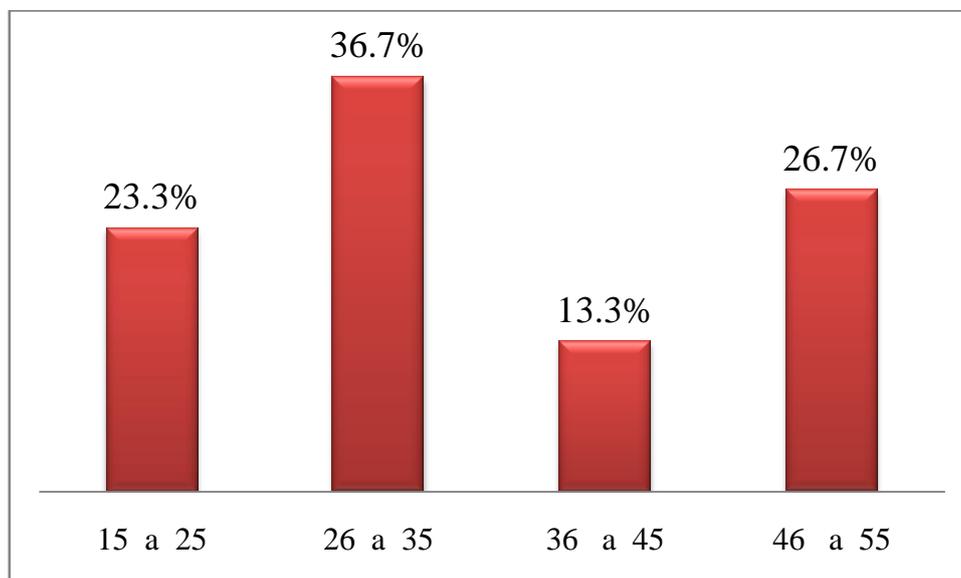


Figure23 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

L'âge moyen de notre population est de 34,67 +/-10,97 ans avec la tranche d'âge prédominante 26-35 ans (36,7%).

### 1-3-Selon le sexe et la tranche d'âge :

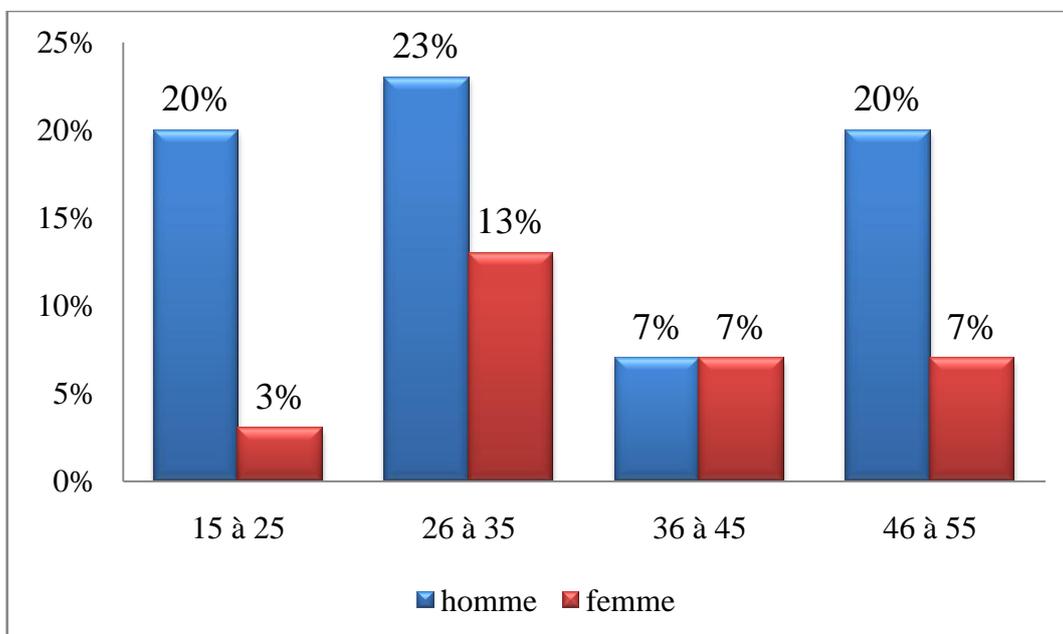


Figure 24 : Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge.

La tranche d'âge 26 à 35 ans est prédominante chez les hommes, alors que la tranche d'âge 36 à 45 ans est similaire entre les deux sexes.

#### 1-4-Selon la situation familiale :

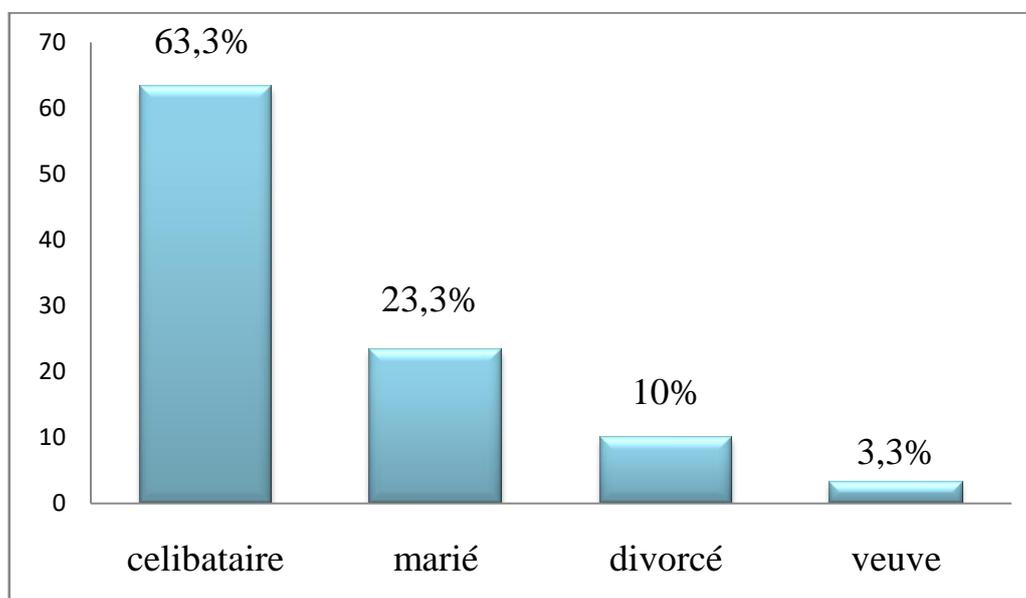


Figure 25: Répartition des patients selon la situation familiale

Dans notre étude les célibataires sont majoritaires 63,3% ; 23,3% sont mariés, 10% sont divorcés, et seulement 3,3% sont veuves

#### 1-5-Selon les habitudes toxiques de la population :

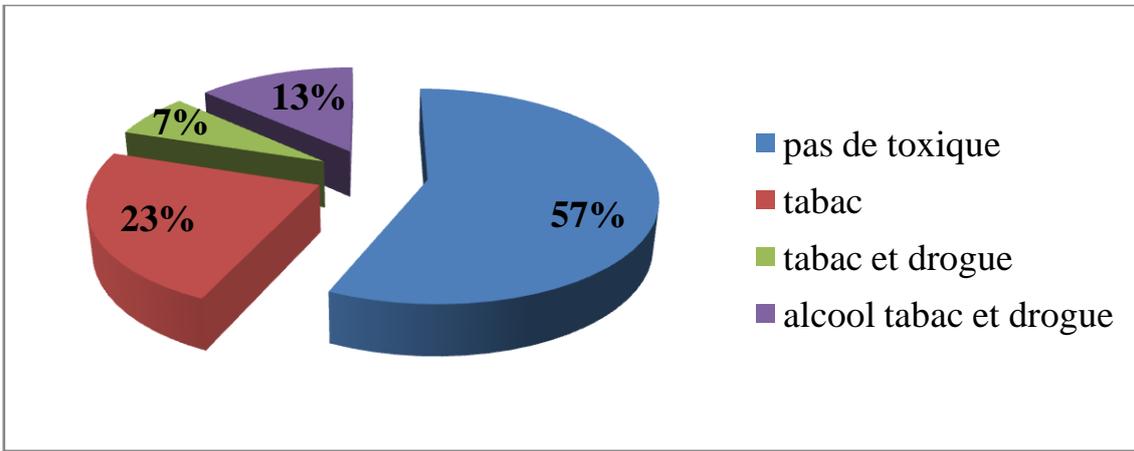


Figure 26 : Répartition des patients selon les habitudes toxiques

7% de patients inclus dans notre étude consomment du tabac et de la drogue, 13% des patients présentent une addiction alcoolique à côté de la consommation du tabac et de la drogue, 23% des patients sont tabagiques, alors que 57% de la population ne présente aucune habitude toxique.

**1-6-Selon la profession :**

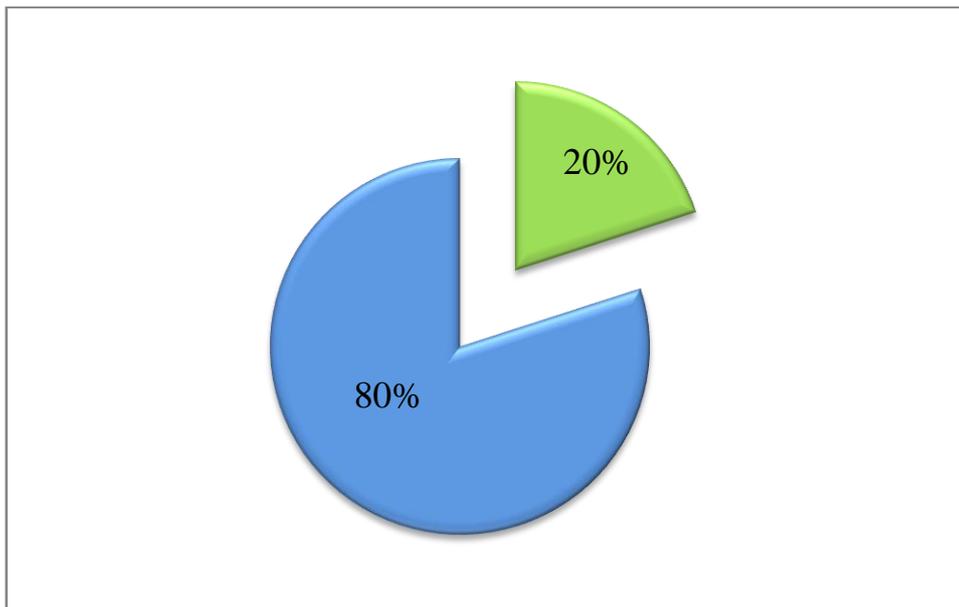


Figure 27 : Répartition des patients selon la profession

80% des patients sont sans profession à cause de leurs maladies psychiatriques.

**2- Caractérisation clinique et thérapeutique de la population d'étude :**

**2-1-Selon le diagnostic :**

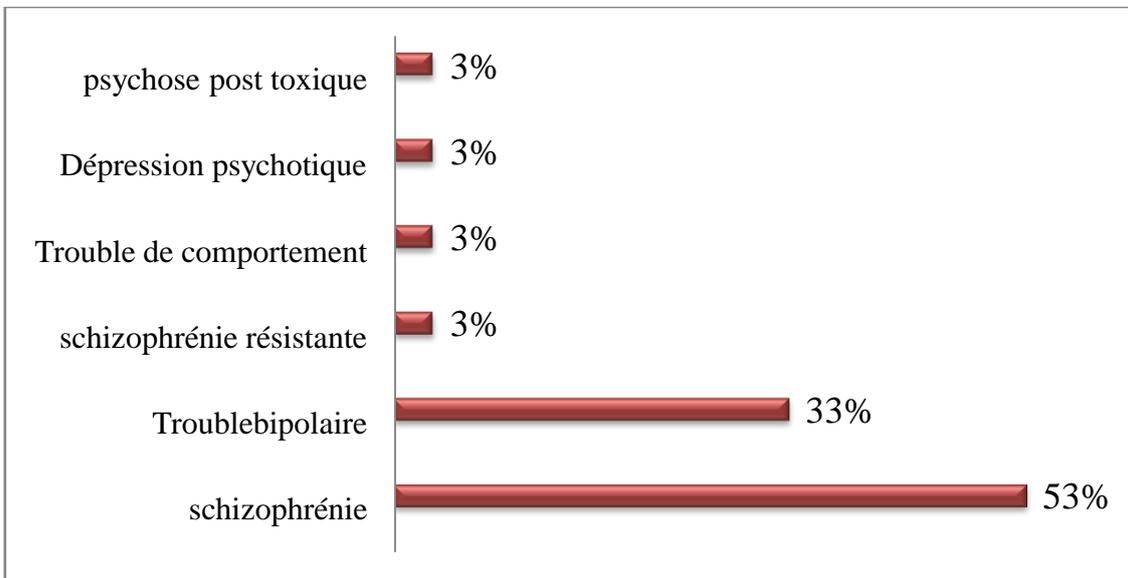


Figure 28 : Répartition des patients selon le diagnostic

53% des patients inclus dans notre étude sont des schizophrènes, 33% sont des bipolaires, et 3% représente les autres maladies incluses qui sont : psychose post toxique, dépression psychotique, troubles de comportement, et schizophrénie résistante.

### 2-2-Selon le motif d'hospitalisation :

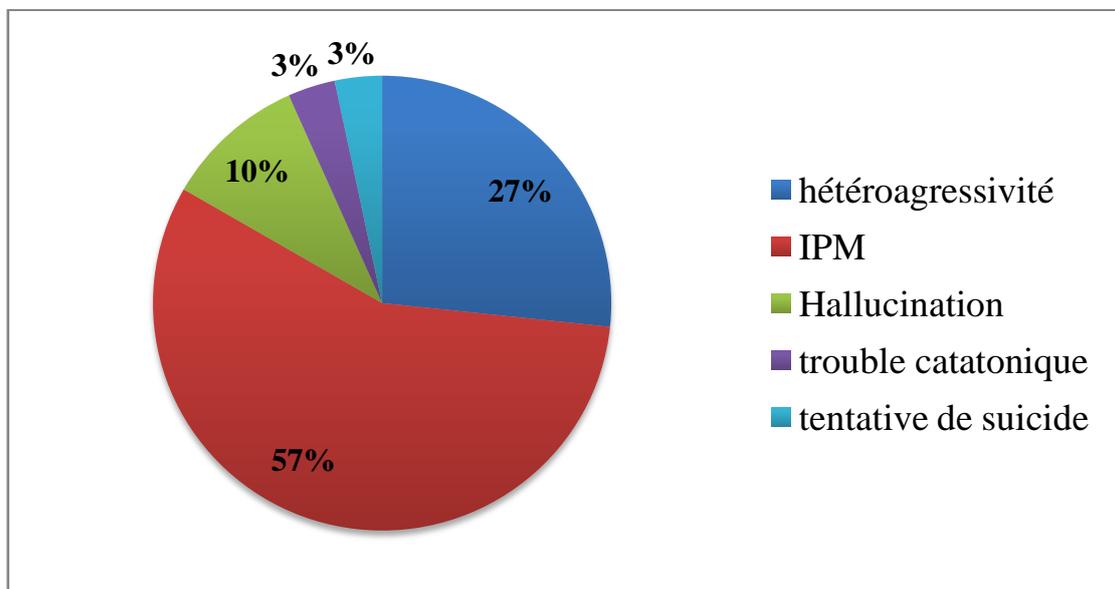


Figure 29 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

57% des patients inclus dans notre étude présentent une instabilité psychomotrice lors d'hospitalisation, 27% des patients présentent une hétéroagressivité, 10% présentent des Hallucinations, alors que les troubles catatoniques et les tentatives de suicide représentent 3% pour chacune.

### 2-3-Selon les antécédents personnels de prise d'antipsychotiques :

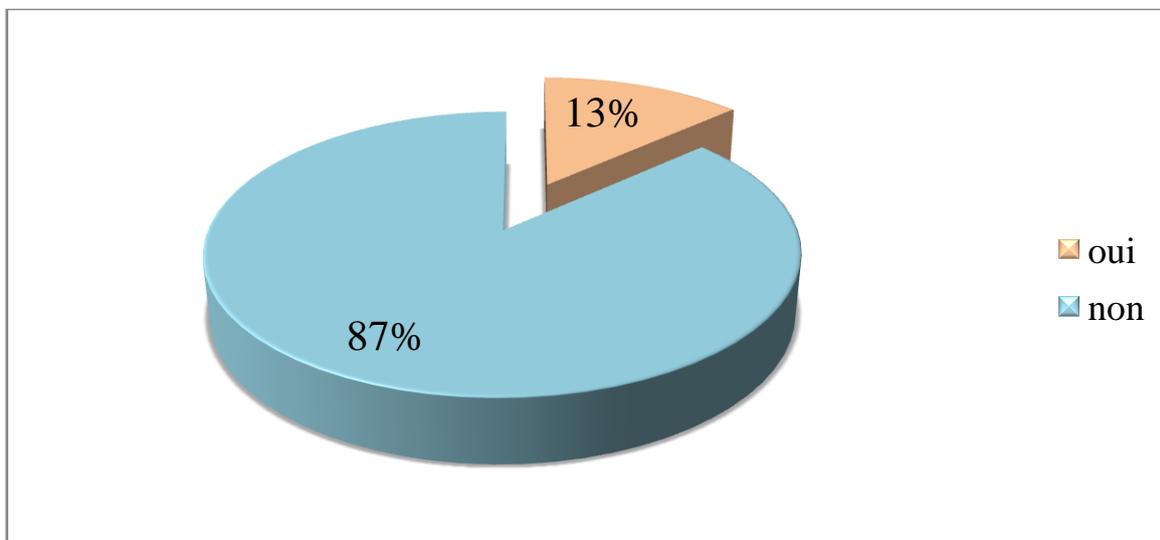


Figure 30 : Répartition des patients selon les antécédents de prise des antipsychotiques.

13% de la population de l'étude avait des antécédents personnels de prise d'antipsychotiques, et 87% des patients n'avaient pas d'ATCD de prise d'antipsychotiques (nouveaux cas).

#### 2-4-Selon les antécédents familiaux :

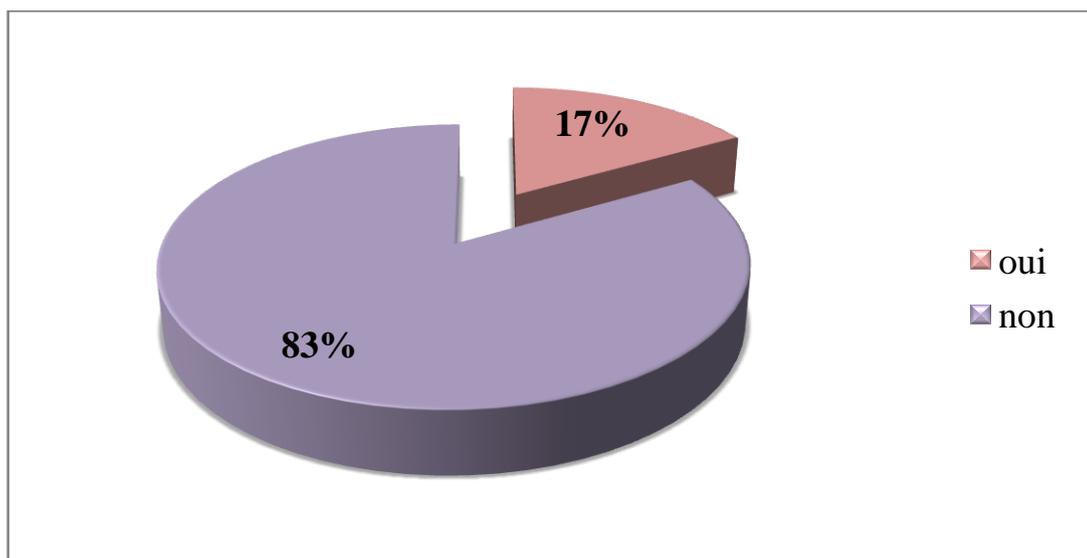


Figure 31 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de prise d'antipsychotique.

17% des patients inclus dans notre étude avaient des ATCD familiaux.

#### 2-5- Selon l'automédication par Paracétamol :

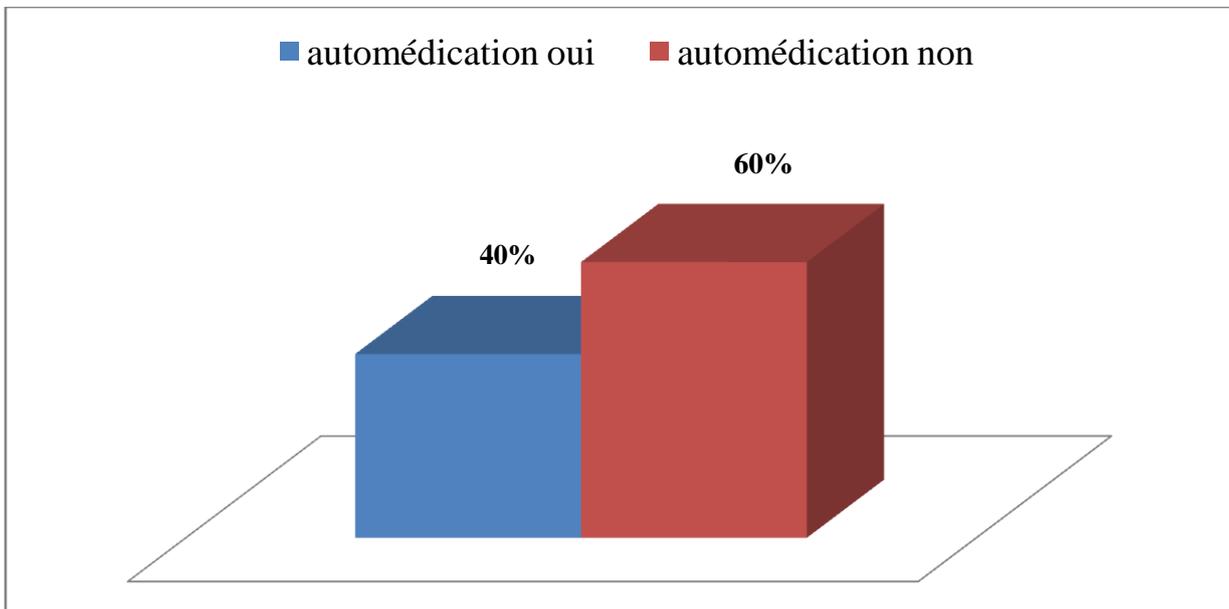


Figure 32 : Répartition des patients selon l'usage de l'automédication au Paracétamol

### 2-6-Selon l'usage de la phytothérapie et les compliments alimentaires :

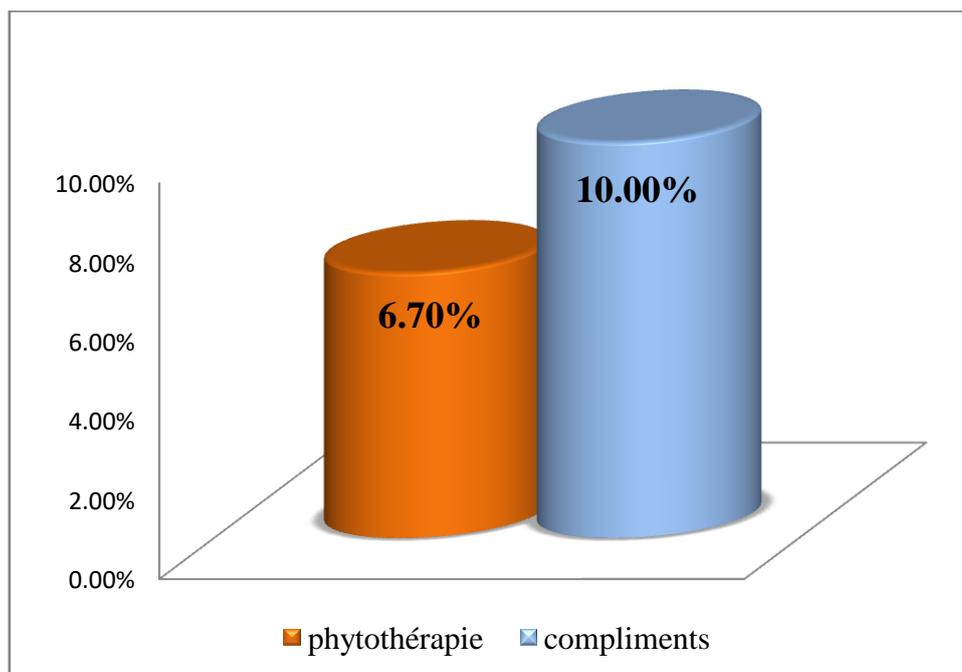


Figure 33 : Répartition des patients selon l'usage de la phytothérapie et les compliments alimentaires.

6,7% des patients utilisent les plantes dans un but thérapeutique, et 10% de la population d'étude utilisent les compliments alimentaires.

### 2-7-Selon le type de traitement reçu :

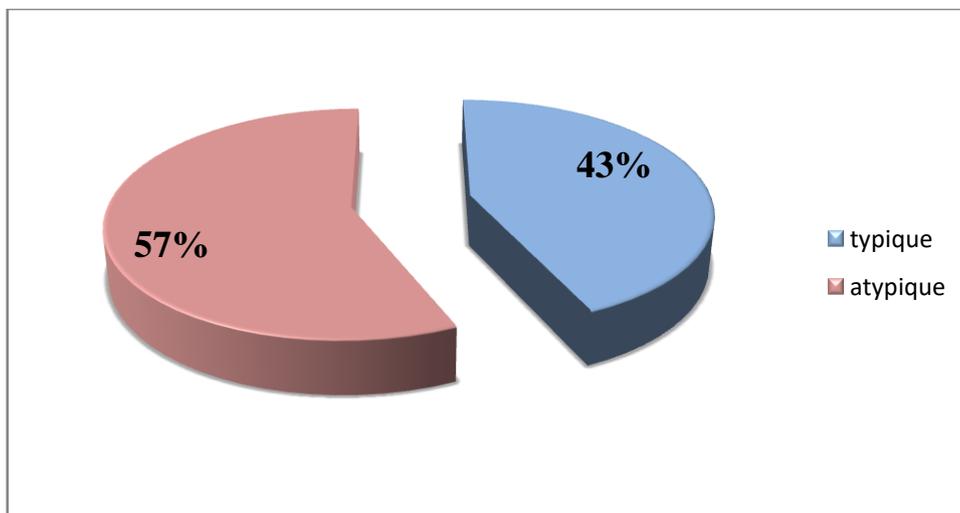


Figure 34 : Répartition des patients selon le type de traitement reçu

43% des patients inclus dans notre étude reçoivent des antipsychotiques typiques, et 57% reçoivent des antipsychotiques atypiques.

## 2-8- Selon la prescription :

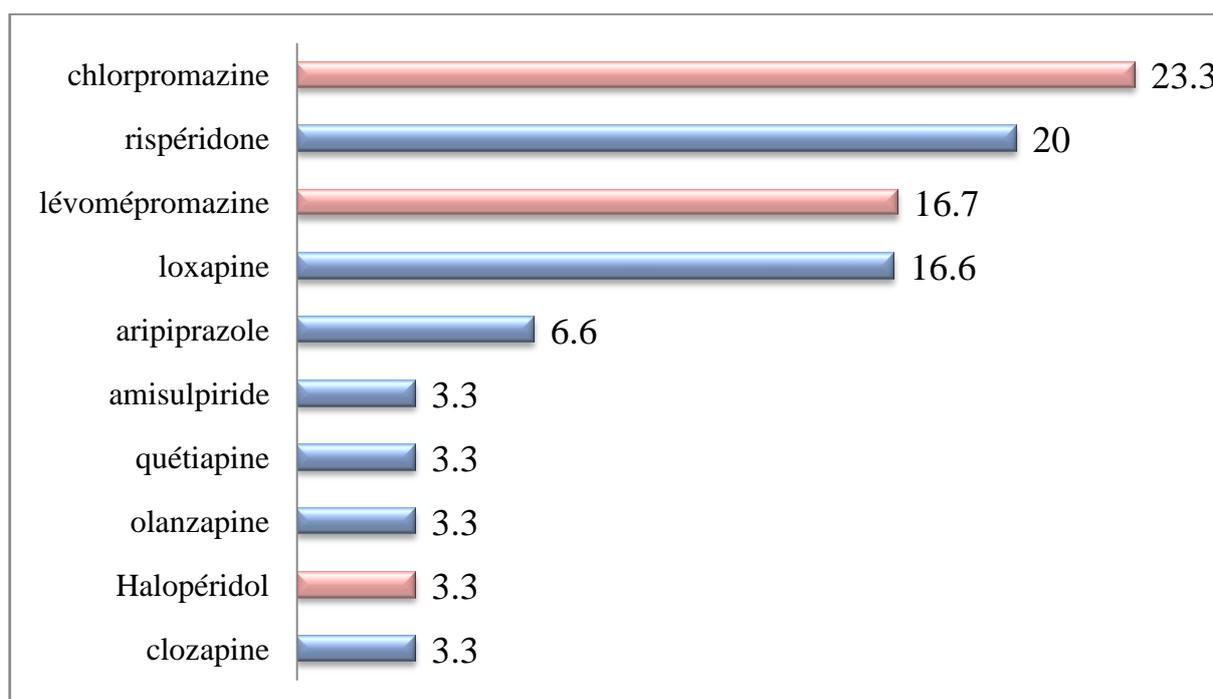


Figure 35: Répartition des patients selon le médicament prescrit.

23,3% des patients reçoivent la chlorpromazine, 16,7% reçoivent le lévomépromazine et 3,3% reçoivent halopéridol qui sont des antipsychotiques de la première génération, alors que les prescription des antipsychotique de seconde génération sent répartis comme suivant : 20% risperidone, 16,6% loxapine, 6,6% l'aripiprazole, 3,3% pour amisulpiride, quétiapine, olanzapine et clozapine.

### 3-Résultats des bilans hépatiques de la population :

#### 3-1-Les perturbations observées de certains paramètres :

Tous les patients inclus dans notre étude avaient une sérologie virale négative et les résultats normaux du TP et de FNS.

Après l'élimination de toute pathologie virale (sérologie négative de la population) et les résultats normaux du TP et de FNS, on s'est focalisé sur les résultats du bilan hépatique.

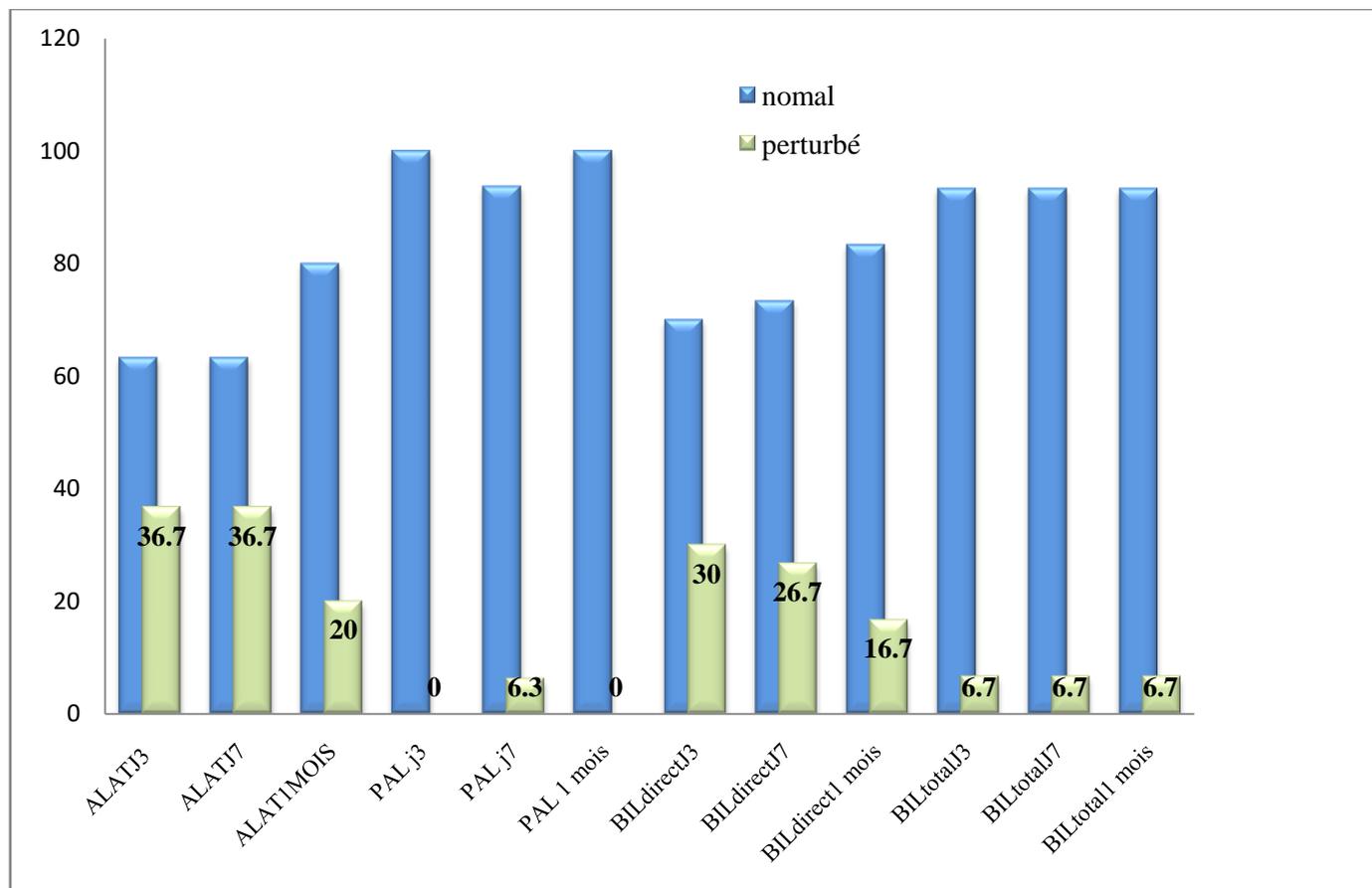


Figure 36: Répartition des Patients selon la perturbation des paramètres hépatiques.

Les ALAT sont perturbés dans le troisième et le septième jour dans 36,7% des cas, alors que 20% des cas présentent ces anomalies pendant un mois de traitement.

Seulement 6,7% des patients présentent des perturbations de PAL après une semaine de traitement.

La bilirubine directe (non conjuguée) présente une élévation décroissante de la manière suivante :

\*30% des patients avaient des anomalies de la bilirubine directe après trois jours de traitement.

\*26,7% des patients avaient des anomalies de la bilirubine directe après une semaine de traitement.

16,7% des patients avaient des anomalies de la bilirubine directe après un mois de traitement.

La bilirubine totale présente une élévation constante, de l'ordre de 6,7% pendant un mois de traitement.

### 3-2-Évaluation de l'hépatotoxicité liée à la prise des antipsychotiques typiques et atypiques :

Pour pouvoir classer les hépatites médicamenteuses de point de vue biologique, on doit calculer le rapport suivant :

$$R = \text{ALAT (xLNS)} / \text{phosphatase alcaline (xLNS)}$$

- Atteinte hépatocellulaire : ALAT >2 LNS et R >5
- Atteinte choléstatique : PAL > 2LNS et R <2
- Atteinte mixte : ALAT et PAL >2LNS et 2 < R < 5

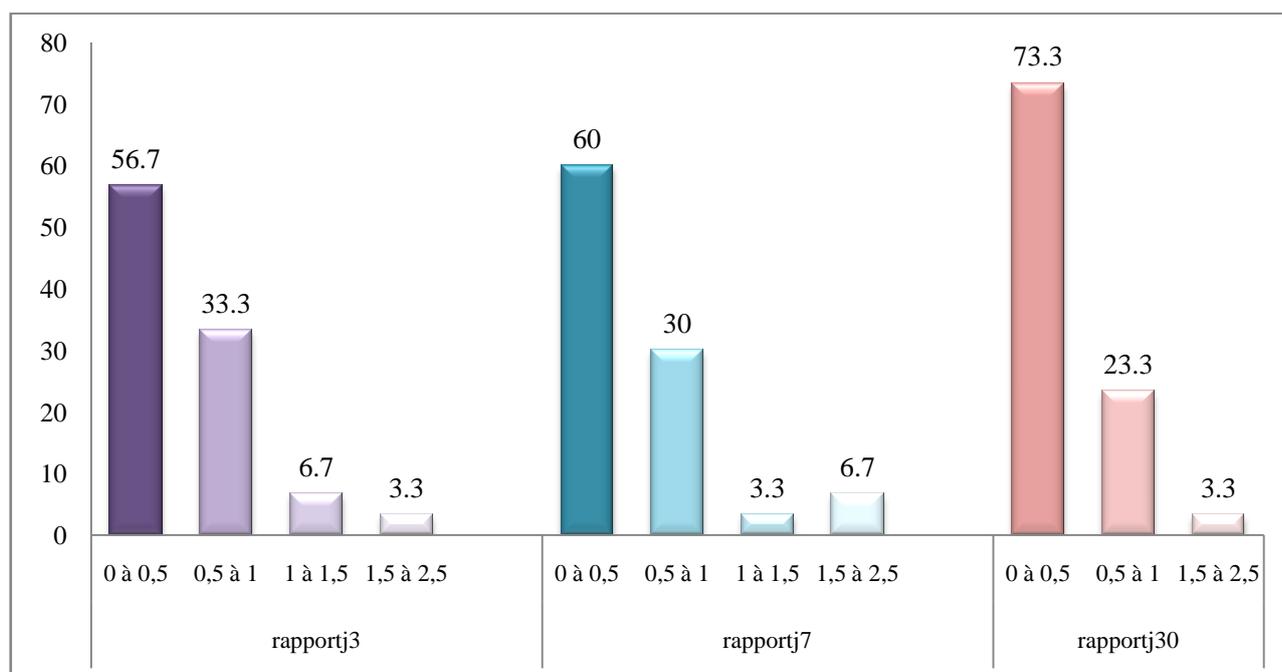


Figure 37 : Répartition des patients selon les résultats de rapport de l'hépatotoxicité.

En appliquant les critères biologiques ci-dessus, on a calculé le rapport de l'hépatotoxicité qui présente un résultat négatif dans 100% des cas, les 30 patients de la population ne présentent pas une atteinte cytolytique, choléstatique ou mixte durant le premier mois de traitement.

L'histogramme vient de confirmer et de bien expliquer les résultats de rapport de l'hépatotoxicité.

**3-3-Le médicament le plus incriminé dans les perturbations du bilan hépatique dans la classe des antipsychotiques typiques :**

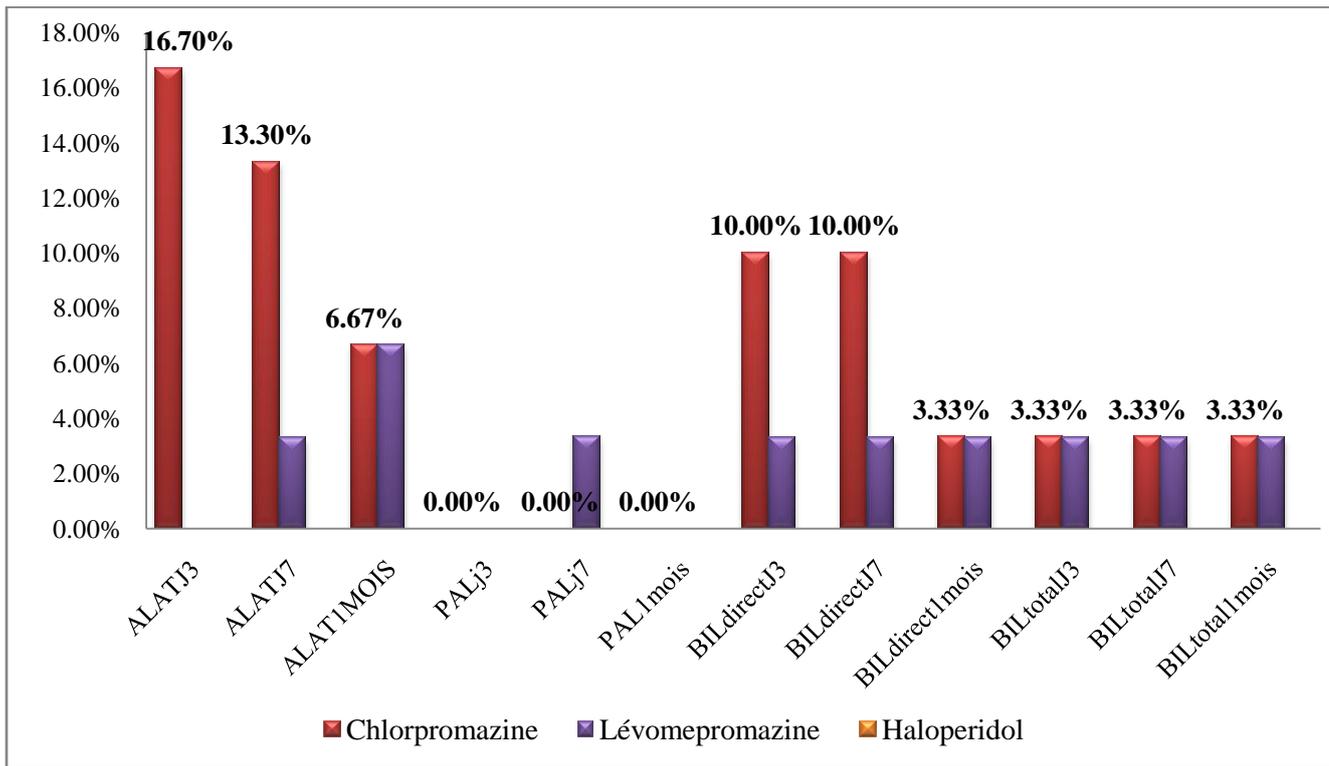
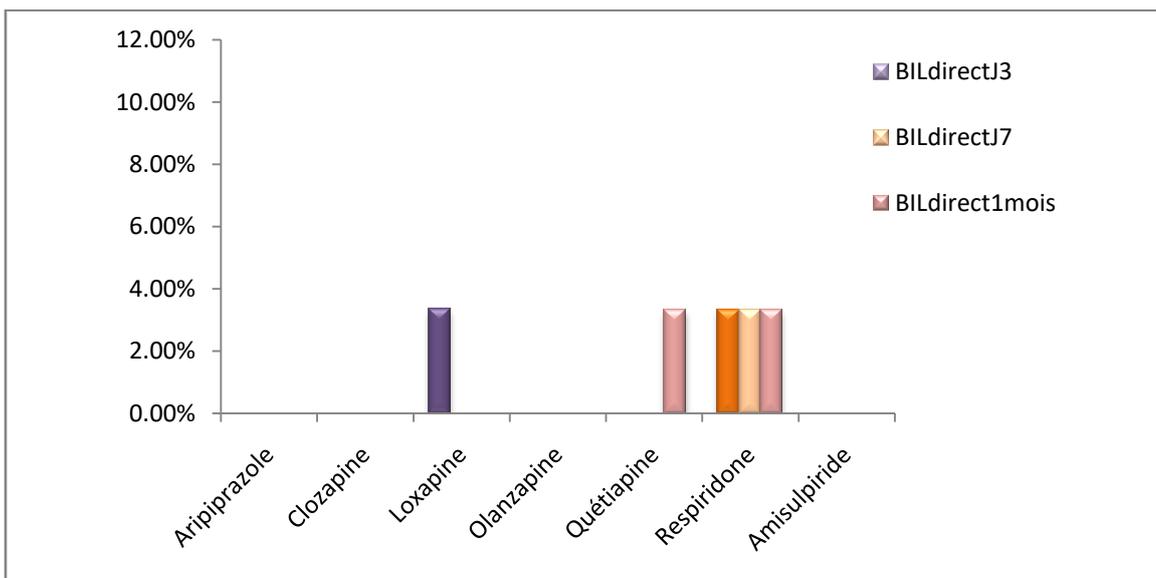
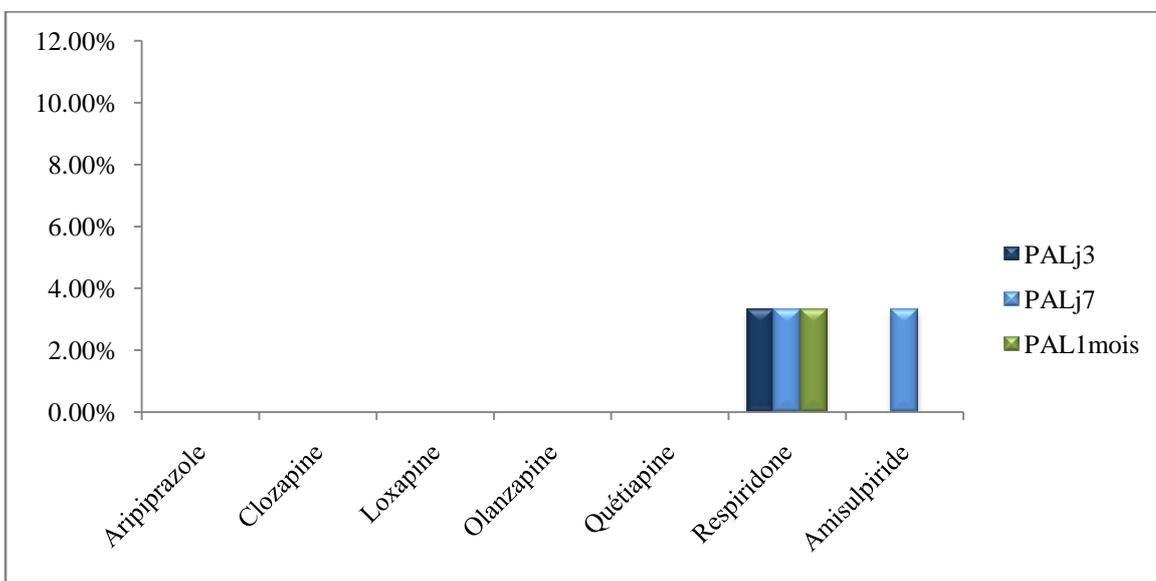
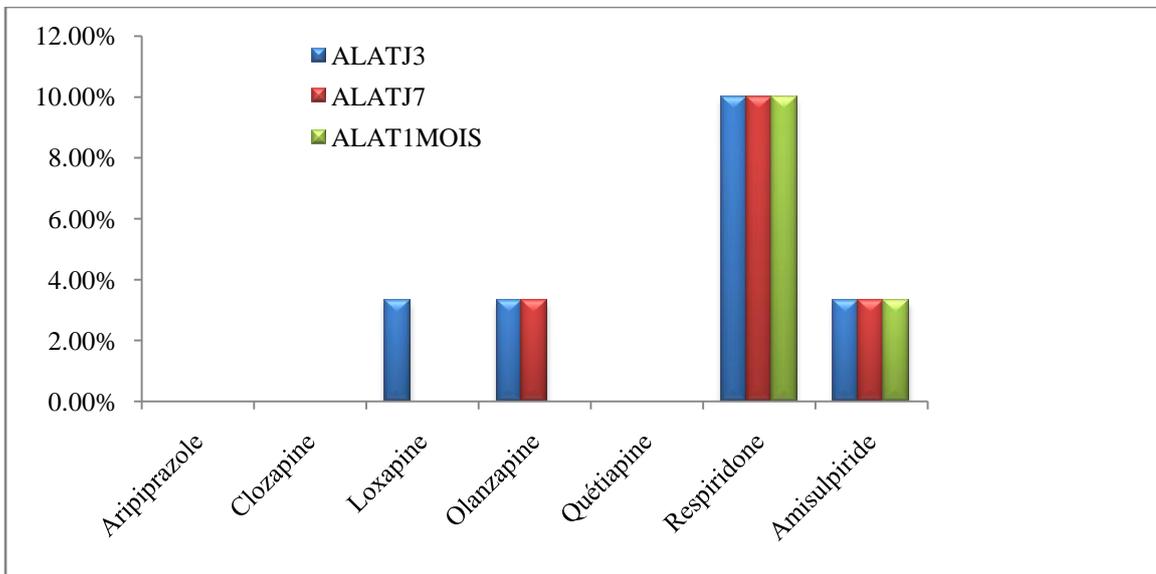


Figure 38: Répartition des perturbations de bilan hépatique en fonction des médicaments de la classe antipsychotiques typique

À partir de la figure, on remarque que le médicament le plus incriminé dans les perturbations de bilan hépatique est la chlorpromazine ( Largartil) avec un pourcentage nettement supérieur à celui de lévomépromazine (Nozinon), alors que l’Halopéridol (Haldol) ne présente aucune perturbation dans le premier mois de traitement.

**3-4- Le médicament le plus incriminé dans les perturbations du bilan hépatique dans la classe des antipsychotiques atypiques :**



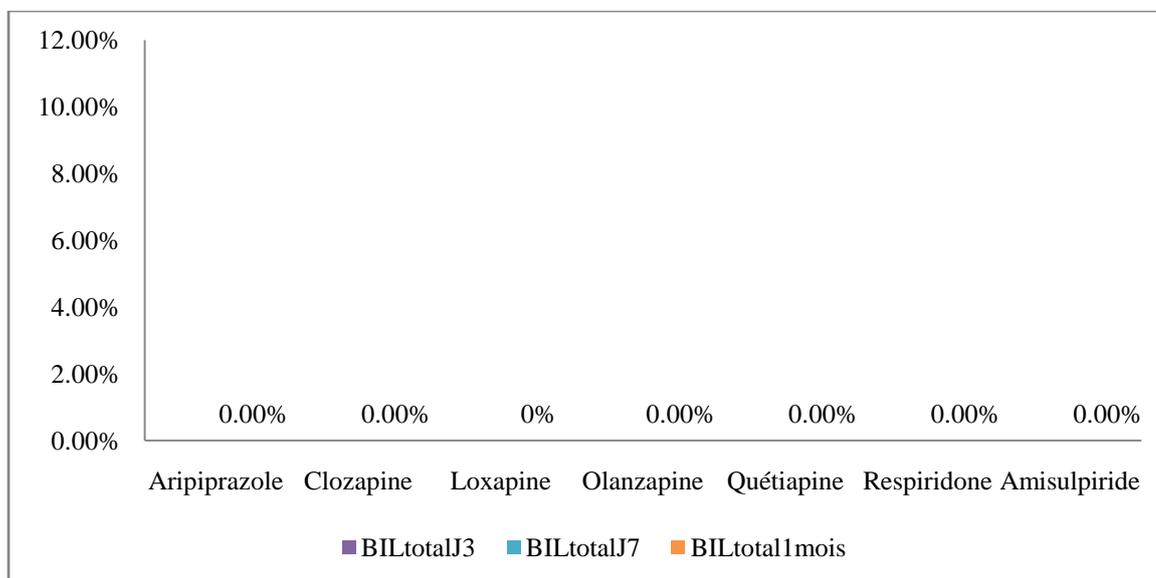


Figure 39: Répartition de perturbations de bilan hépatique en fonction des médicaments de la classe des antipsychotiques atypiques

Selon les résultats suivants, on remarque que Resperidone est responsable de plusieurs perturbations de bilan hépatique, par rapport à Loxapine, Olanzapine et Amisulpiride qui présentent des perturbations minimales ; alors que Aripiprazole, clozapine et quétiapine ne présentent aucune perturbation dans le premier mois de traitement.

#### 4- Caractéristiques quantitatives de la population d'étude :

	Moyenne	Médiane	Mode	Ecart-type	Variance	Minimum	Maximum
<b>Age</b>	34,7	32,0	50,0	11,0	120,2	18,0	50,0
<b>ASATj1</b>	32,4	25,0	25,0	19,6	382,3	16,0	114,0
<b>ASATJ3</b>	39,3	31,5	18,00a	22,4	500,5	16,0	95,0
<b>ASATJ7</b>	44,8	30,0	26,0	74,2	5501,2	16,0	434,0
<b>ASAT1MOIS</b>	31,2	28,5	25,0	11,5	132,2	14,0	63,0
<b>ALATJ1</b>	24,8	25,0	13,0	10,0	99,4	11,0	42,0
<b>ALATJ3</b>	41,1	34,5	18,0	28,4	809,0	12,0	124,0
<b>ALATJ7</b>	46,0	32,5	19,0	38,0	1441,9	9,0	180,0
<b>ALAT1MOIS</b>	35,3	30,0	20,0	22,9	522,5	7,0	115,0
<b>PALJ1</b>	71,9	70,5	61,0	15,0	225,6	47,0	111,0
<b>PALJ3</b>	78,7	72,5	71,0	19,2	369,4	50,0	122,0
<b>PALJ7</b>	84,8	79,0	79,0	19,1	365,7	55,0	136,0
<b>PAL1MOIS</b>	80,3	75,0	66,0	16,3	264,8	51,0	117,0

<b>GGTJ1</b>	26,4	20,0	19,0	24,2	586,0	6,0	119,0
<b>GGTJ3</b>	30,7	25,0	15,0	26,3	689,3	9,0	123,0
<b>GGTJ7</b>	31,4	25,0	30,0	25,9	668,8	3,0	129,0
<b>GGT1MOIS</b>	36,4	25,5	12,00a	34,0	1152,9	7,0	150,0
<b>BILdirectJ1</b>	1.3100	1.1500	.80a	.50196	0,3	.50	2.60
<b>BILdirectJ3</b>	1.6367	1.2500	.80	1.14032	1,3	.50	5.60
<b>BILdirectJ7</b>	1.5740	1.2500	1.00a	.95513	0,9	.60	5.00
<b>BILdirect1MOIS</b>	1.5267	1.2250	1.20a	.93114	0,9	.50	5.00
<b>BILtotalJ1</b>	5.2500	4.6000	3.20	2.19635	4,8	2.60	10.50
<b>BILtotalJ3</b>	6.0367	5.1000	3.30a	4.15290	17,2	2.80	21.30
<b>BILtotalJ7</b>	5.7767	4.5000	4.50	3.64972	13,3	2.10	18.20
<b>BILtotal1mois</b>	5.5117	4.5500	4.20a	2.66490	7,1	1.90	14.30
<b>TPJ1</b>	87,6	90,0	90,0	7,8	60,4	73,0	100,0
<b>TPJ3</b>	90,6	91,0	91,0	5,1	26,2	77,0	100,0
<b>TPJ7</b>	91,2	91,0	91,0	4,3	18,3	80,0	100,0
<b>TP1MOIS</b>	90,7	91,0	91,0	6,1	37,5	73,0	100,0

Tableau 8 : Description de la population selon les paramètres quantitatifs.

L'âge moyen de notre population est de 34,7 ans avec un écart-type de 11 ans, le mode est 50 ans, l'âge minimal rencontré dans la population est de 18 ans tandis que le maximal est de 50 ans.

La moyenne des ALAT J3 est de 41,1 U/L  $\pm$  28,4 U/L, le mode est 18 U/L. La valeur minimale des ALAT J3 est de 12 U/L tandis que la valeur maximale est de 124 U/L.

La moyenne des ALAT J7 est de 46 U/L  $\pm$  38 U/L, le mode est de 19 U/L. La valeur minimale des ALAT J7 est de 9 U/L alors que la maximale est de 180 U/L.

La moyenne des ALAT 1MOIS est 35,3 U/L  $\pm$  22,9 U/L, le mode est de 20 U/L. La valeur minimale des ALAT 1MOIS est 7U/L tandis que la valeur maximale est 115 U/L.

La moyenne des PAL J3 est 78,7 U/L  $\pm$  19,2 U/L, le mode est de 71 U/L. La valeur minimale des PAL J3 est 50 U/L pendant que la valeur maximale est de 122 U/L.

La moyenne des PAL J7 est 84,8 U/L  $\pm$  19,1 U/L, le mode est de 79 U/L. La valeur minimale des PAL J7 est 55 U/L, mais la valeur maximale est de 136 U/L.

La moyenne des PAL 1 MOIS est de 80,3 U/L  $\pm$  16,34 U/L, le mode est de 66 U/L. La valeur minimale des PAL 1MOIS est 51 U/L pendant que la valeur maximale est de 117 U/L.

## 5- Description des résultats de l'étude :

### 5-1-Description des résultats qualitatifs :

			Fréquence	Pourcentage	Khi2	P
ALAT	J1	Normal	30	100%	-	-
		Perturbé	0	0,00%		
	J3	Normal	19	63,30%	17,38	0,04
		Perturbé	11	36,70%		
	J7	Normal	19	63,30%	9,26	0,41
		Perturbé	11	36,70%		
	1 mois	Normal	24	80,00%	5,23	0,81
		Perturbé	6	20,00%		

			Fréquence	Pourcentage	Khi2	P
PAL	J1	Normal	30	100%	-	-
		Perturbé	0	0,00%		
	J3	Normal	30	100%	-	-
		Perturbé	0	0,00%		
	J7	Normal	28	93,70%	17,14	0,04
		Perturbé	2	6,30%		
	1 mois	Normal	30	100%	-	-
		Perturbé	0	0,00%		

			Fréquence	Pourcentage	Khi2	P
Bilirubine direct	J1	Normal	27	90%	12,22	0,2
		Perturbé	3	10%		
	J3	Normal	21	70%	7,07	0,62
		Perturbé	9	30%		
	J7	Normal	22	73,30%	8,79	0,45
		Perturbé	8	26,70%		
	1 mois	Normal	25	83,30%	12,06	0,2
		Perturbé	5	16,70%		

			Fréquence	Pourcentage	Khi2	P
Bilirubine indirect	J1	Normal	30	100%	-	-
		Perturbé	0	0,00%		
	J3	Normal	28	93,70%	3,36	0,94
		Perturbé	2	6,30%		
	J7	Normal	28	93,70%	3,36	0,94
		Perturbé	2	6,30%		
	1 mois	Normal	28	93,70%	3,36	0,94
		Perturbé	2	6,30%		

Tableau 9 : Description des résultats qualitatifs

Khi2 : Khi-deux

P : Seuil de signification

On note que les perturbations de bilan hépatique dans nos résultats soient :

- 36,70% des patients ont présenté des perturbations des ALAT après le troisième jour de traitement.
- 6,30% des patients ont présenté des perturbations des PAL après une semaine de traitement.

La différence statistique est significative selon le seuil de signification ( $P < 0,05$ )

	ALATJ3P		Khi2	P	ALATJ7P		Khi2	P	ALAT1moisP		Khi2	P
	NORMAL	perturbé			NORMAL	perturbé			NORMAL	perturbé		
masculin	11	10	3,61	0,05	13	8	0,06	0,8	17	4	0,04	0,81
féminin	8	1			6	3			7	2		

	PALJ3P		Khi2	P	PALJ7P		Khi2	P	PAL1moisP		Khi2	P
	NORMAL	perturbé			NORMAL	perturbé			NORMAL	perturbé		
masculin	21	0	-	-	20	1	0,4	0,52	21	0	-	-
féminin	9	0			8	1			9	0		

	BILIRUBINE direct J3P		Khi2	P	BILIRUBINE direct J7P		Khi2	P	BILIRUBINE1moisP		Khi2	P
	NORMAL	perturbé			NORMAL	perturbé			NORMAL	perturbé		
masculin	14	7	0,37	0,54	15	6	0,13	0,71	18	3	0,28	0,59
féminin	7	2			7	2			7	2		

	BILIRUBINE total J3P				BILIRUBINE total J7P				BILIRUBINE total 1mois P			
	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
masculin	20	1	0,4	0,52	20	1	0,4	0,52	20	1	0,4	0,52
féminin	8	1			8	1			8	1		

Tableau10 : Relation entre les perturbations de bilan hépatiques et le sexe

Khi2 : khi- deux ; P : seuil de signification

L'analyse univariée montre une seule relation significative ( $P < 0,05$ ) entre l'élévation des ALAT après le troisième jour de début de traitement et le sexe (caractère sociodémographique) ; alors que la relation entre les autres paramètres hépatiques et le sexe est non significative.

	ALATJ3P				ALAT J7P				ALAT1moisP			
	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
pas de toxique	13	4	4,06	0,25	12	5	0,96	0,81	13	4	1,95	0,58
Tabac	4	3			4	3			5	2		
tabac et drogue	1	1			1	1			2	0		
tabac ,drogue et alcool	1	3			2	2			4	0		

	PALJ3P				PALJ7P				PAL1moisP			
	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
pas de toxique	17	0	-	-	15	2	1,63	0,65	17	0	-	-
Tabac	7	0			7	0			7	0		
tabac et drogue	2	0			2	0			2	0		
tabac ,drogue et alcool	4	0			4	0			4	0		

	BILIRUBINE directJ3P				BILIRUBINE DIRECTJ7P				BILIRUBINE direct1moisP			
	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
pas de toxique	12	5	0,43	0,93	14	3	3,48	0,32	14	3	1,92	0,58
Tabac	5	2			4	3			5	2		
tabac et drogue	1	1			2	0			2	0		
tabac ,drogue et alcool	3	1			2	2			4	0		

	BILIRUBINE totalJ3P				BILIRUBINE totalJ7P				BILIRUBINEtotal 1moisP			
	NORMA L	perturb é	Khi 2	P	NORMA L	perturb é	Khi 2	P	NORMA L	perturb é	Khi 2	P
<b>pas de toxique</b>	16	1	1,09	0,77	16	1	1,09	0,77	16	1	1,09	0,77
<b>Tabac</b>	6	1			6	1			6	1		
<b>tabac et drogue</b>	2	0			2	0			2	0		
<b>tabac ,drogue et alcool</b>	4	0			4	0			4	0		

Tableau 11 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et les habitudes toxiques

L'analyse uni variée ne présente aucune relation significative ( $P > 0,05$ ) entre les perturbations de bilan hépatique et les habitudes toxiques de la population (caractère sociodémographique).

		ALATJ3P				ALAT J7P				ALAT 1moisP			
		NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
<b>ATCD personnels</b>	<b>oui</b>	2	2	0,35	0,55	2	2	0,35	0,55	2	2	2,59	0,1
	<b>pas</b>	17	9			17	9			22	4		

		PAL J3P				PAL J7P				PAL 1mois P			
		NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
<b>ATCD personnels</b>	<b>oui</b>	4	0	-	-	4	0	0,33	0,56	4	0	-	-
	<b>pas</b>	26	0			24	2			26	0		

		BILIRUBINE directJ3P				BILIRUBINE DIRECTJ7P				BILIRUBINE direct1moisP			
		NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
<b>ATCD personnels</b>	<b>oui</b>	4	0	1,97	0,16	3	1	0,007	0,93	4	0	0,92	0,3
	<b>pas</b>	17	9			19	7			21	5		

		BILIRUBINE totalJ3P				BILIRUBINE totalJ7P				BILIRUBINEtotal 1moisP			
		NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
<b>ATCD personnels</b>	<b>oui</b>	4	0	0,33	0,56	4	0	0,33	0,56	4	0	0,33	0,6
	<b>pas</b>	24	2			24	2			24	2		

Tableau 12 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et les ATCD personnels

L'analyse univariée ne montre pas une relation significative ( $P > 0,05$ ) entre les perturbations de bilan hépatique et les antécédents personnels de prise d'antipsychotiques.

		ALATJ3P				ALAT J7P				ALAT 1moisP			
		NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
ATCD familiaux	oui	2	3	1,4	0,23	3	2	0,02	0,86	4	1	0	1
	pas	17	8			16	9			20	5		

		PAL J3P				PAL J7P				PAL 1mois P			
		NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
ATCD familiaux	oui	5	0	-	-	4	1	1,71	0,19	5	0	-	-
	pas	25	0			24	1			25	0		

		BILIRUBINE directJ3P				BILIRUBINE DIRECTJ7P				BILIRUBINE direct1moisP			
		NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
ATCD familiaux	oui	4	1	0,28	0,59	5	0	2,18	0,14	5	0	1,2	0,3
	pas	17	8			17	8			20	5		

		BILIRUBINE totalJ3P				BILIRUBINE totalJ7P				BILIRUBINEtotal 1moisP			
		NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P	NORMAL	perturbé	Khi2	P
ATCD familiaux	oui	5	0	0,42	0,51	5	0	0,42	0,51	5	0	0,42	0,5
	pas	23	2			23	2			23	2		

Tableau 13 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique en fonction des antécédents familiaux  
L'analyse uni variée ne montre pas une relation significative ( $P > 0,05$ ) entre les perturbations de bilan hépatique et les antécédents familiaux de prise d'antipsychotiques.

		ALATJ3P				ALAT J7P				ALAT 1 moisP			
		NORMAL	perturbé	khi2	P	NORMAL	perturbé	khi2	P	NORMAL	perturbé	khi2	P
Auto médication	non	11	7	0,09	0,75	11	7	0,09	0,75	14	4	0,13	0,7
	oui	8	4			8	4			10	2		

		PALJ3P				PAL J7P				PAL1 moisP			
		NORMAL	perturbé	khi2	P	NORMAL	perturbé	khi2	P	NORMAL	perturbé	khi2	P
Auto médication	non	18	0	-	-	17	1	0,08	0,75	18	0	-	-
	oui	12	0			11	1			12	0		

		BILIRUBINE directJ3P				BILIRUBINE directJ7P				BILIRUBINE direct1 moisP			
		NORMAL	perturbé	khi2	P	NORMAL	perturbé	khi2	P	NORMAL	perturbé	khi2	P
Auto médication	non	12	6	0,23	0,62	14	4	0,45	0,5	16	2	1	0,31
	oui	9	3			8	4			9	3		

		BILIRUBINE indirectJ3P				BILIRUBINE indirectJ7P				BILIRUBINE indirect1 moisP			
		NORMAL	perturbé	khi2	P	NORMAL	perturbé	khi2	P	NORMAL	perturbé	khi2	P
Auto médication	non	17	1	0,08	0,76	17	1	0,08	0,76	17	1	0,08	0,76
	oui	11	1			11	1			11	1		

Tableau 14: Relation entre les perturbations de bilan hépatique et l'automédication par paracétamol

L'analyse univariée ne montre pas une relation significative ( $P > 0,05$ ) entre les perturbations de bilan hépatique et l'automédication par paracétamol.

		ALAT J3				ALAT J7				ALAT 1mois			
		normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P
phytothérapie	oui	1	1	0,16	0,68	1	1	30	0,18	1	1	1,2	0,27
	non	18	10			18	10			23	5		

		PAL J3				PAL J7				PAL 1mois			
		normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P
phytothérapie	oui	2	0	-	-	2	0	0,15	0,69	2	0	-	-
	non	28	0			26	2			28	0		

		Bilirubine direct J3				Bilirubine direct J7				Bilirubine direct 1mois			
		normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P
phytothérapie	oui	1	1	0,4	0,52	1	1	0,59	0,44	1	1	1,71	0,19
	non	20	8			21	7			24	4		

		Bilirubine indirect J3				Bilirubine indirect J7				Bilirubine indirect 1mois			
		normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P
phytothérapie	oui	1	1	6,46	0,01	1	1	6,46	0,01	1	1	6,46	0,01
	non	27	1			27	1			27	1		

Tableau 15 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique en fonction de l'usage de la phytothérapie

L'analyse univariée montre une relation significative entre les perturbations de la bilirubine totale pendant la durée de traitement et l'usage de la phytothérapie ( $P < 0,05$ ).

Alors que la relation est non significative entre l'usage de la phytothérapie et les autres paramètres hépatiques

		ALAT J3				ALAT J7				ALAT 1mois			
		normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P
Compliments	oui	3	0	1,93	0,16	2	1	30	0,18	2	1	0,37	0,54
	non	16	11			17	10			22	5		

		PAL J3				PAL J7				PAL 1mois			
		normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P
Compliments	oui	3	0	-	-	2	1	3,81	0,05	3	0	-	-
	non	27	0			26	1			27	0		

		Bilirubine direct J3				Bilirubine direct J7				Bilirubine direct 1mois			
		normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P
Compliments	oui	3	0	1,42	0,23	3	0	1,21	0,27	3	0	0,66	0,41
	non	18	9			19	8			22	5		

		Bilirubine indirect J3				Bilirubine indirect J7				Bilirubine indirect 1mois			
		normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P	normale	Perturbé	Khi2	P
Compliments	oui	3	0	0,23	0,62	3	0	0,23	0,62	3	0	0,23	0,62
	non	25	2			25	2			25	2		

Tableau 16 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et l'usage de compliments alimentaires.

L'analyse univariée montre une relation significative entre les perturbations des PAL après une semaine de traitement et l'usage de compliment alimentaire.

Alors que la relation est non significative entre l'usage des compliments alimentaires et les autres paramètres hépatiques.

		ALAT J3P				ALAT J7P				ALAT1MOISP			
		NORMAL	perturbé	kh2	P	NORMAL	perturbé	kh2	P	NORMAL	perturbé	kh2	P
Chlorpromazine	oui	1	5	7,03	0	2	4	2,9	0,08	4	2	0,83	0,36
	non	18	6			17	7			20	4		
Lévomepromazine	oui	5	0	3,47	0,06	4	1	0,71	0,39	3	2	1,5	0,22
	non	14	11			15	10			21	4		
Halopéridol	oui	0	1	1,78	0,18	1	0	30	0,18	1	0	0,25	0,61
	non	19	10			18	11			23	6		
		PAL J3P				PAL J7P				PAL 1MOISP			
		NORMAL	perturbé	kh2	P	NORMAL	perturbé	kh2	P	NORMAL	perturbé	kh2	P
Chlorpromazine	oui	6	0	-	-	6	0	0,53	0,46	6	0	-	-
	non	24	0			22	2			24	0		
Lévomepromazine	oui	5	0	-	-	4	1	1,71	0,19	5	0	-	-
	non	25	0			24	1			25	0		
Halopéridol	oui	1	0	-	-	1	0	0,07	0,78	1	0	-	-
	non	29	0			27	2			29	0		

Tableau 17: Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise d'antipsychotique typique.

L'analyse univariée montre une relation significative entre les perturbations des ALAT après le troisième jour de traitement et la prise de chlorpromazine (P=0,00). Cette même analyse univariée montre qu'il n'existe aucune relation significative entre la prise de Lévomepromazine et Haloperidol et l'apparition des perturbations des autres paramètres hépatiques.

		ALAT J3P				ALAT J7P				ALAT1MOISP			
		NORMAL	perturbé	kh2	P	NORMAL	perturbé	kh2	P	NORMAL	perturbé	kh2	P
Respiridone	oui	3	3	0,57	0,44	3	3	0,57	0,44	4	2	0,83	0,36
	non	16	8			16	8			20	4		
Loxapine	oui	5	0	3,47	0,06	4	1	0,71	0,39	5	0	1,5	0,22
	non	14	11			15	10			19	6		
Olanzapine	oui	0	1	1,78	0,18	0	1	30	0,18	1	0	0,25	0,61
	non	19	10			20	9			23	6		
Amisulpiride	oui	0	1	1,78	0,18	0	1	30	0,18	1	0	0,25	0,61
	non	19	10			19	10			23	6		
Aripiprazole	oui	2	0	1,24	0,26	2	0	22	0,58	2	0	0,53	0,46
	non	17	11			17	11			22	6		
Clozapine	oui	1	0	0,59	0,43	0	1	30	0,18	1	0	0,25	0,61
	non	18	11			18	11			23	6		
Quétiapine	oui	1	0	0,59	0,43	1	0	14,5	0,93	1	0	0,25	0,61
	non	18	11			18	11			23	6		

		PAL J3P				PAL J7P				PAL 1MOISP			
		NORMAL	perturbé	kh2	P	NORMAL	perturbé	kh2	P	NORMAL	perturbé	kh2	P
Respiridone	oui	6	0	-	-	6	0	0,53	0,46	6	0	-	-
	non	24	0			22	2			24	0		
Loxapine	oui	5	0	-	-	5	0	0,42	0,51	5	0	-	-
	non	25	0			23	2			25	0		
Olanzapine	oui	1	0	-	-	1	0	0,07	0,78	1	0	-	-
	non	29	0			27	2			29	0		
Amisulpiride	oui	1	0	-	-	0	1	14,5	0	1	0	-	-
	non	29	0			28	1			29	0		
Aripiprazole	oui	2	0	-	-	2	0	0,15	0,69	2	0	-	-
	non	28	0			26	2			28	0		
Clozapine	oui	1	0	-	-	1	0	0,07	0,78	1	0	-	-
	non	29	0			27	2			29	0		
Quétiapine	oui	1	0	-	-	1	0	0,07	0,78	1	0	-	-
	non	29	0			27	2			29	0		

Tableau 18 : Relation entre les perturbations de bilan hépatique et la prise d'antipsychotique atypique.

L'analyse univariée montre une relation significative entre la prise d'amisulpiride et l'apparition des perturbations des PAL après une semaine de traitement. Cette même analyse univariée ne montre aucune relation significative entre les perturbations de bilan hépatique et la prise d'antipsychotique atypique ( $P > 0,05$ ).

# **CHAPITRE VI**

## **Discussion**

L'étude cohorte prospective a été effectuée dans le but d'étudier le lien entre l'usage des antipsychotiques typiques ou atypiques et l'apparition d'une hépatotoxicité ou bien même l'apparition des perturbations de bilan hépatique. Elle a été réalisée au niveau de service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

Le service de psychiatrie et un service d'urgence et accueillant souvent des malades agités, donc l'usage d'antipsychotiques à forte dose, par voie injectable et en association constitue une habitude thérapeutique.

Il s'agit d'une étude qui traite la relation entre la prise d'antipsychotiques typiques ou atypiques et l'apparition d'une hépatotoxicité.

L'analyse univariée montre une différence significative entre les résultats de bilan hépatique avant et après le début du traitement.

Le bilan hépatique était normal avant la prise du traitement, alors que l'étude univariée nous montre une relation significative entre la prise de traitement antipsychotique et l'apparition des perturbations du bilan hépatique (ALAT après le troisième jour du traitement et PAL après une semaine de traitement).

Une relation statistique et épidémiologique significative existe entre la prise de la chlorpromazine et les perturbations des ALAT après le troisième jour du traitement ( $P=0,00$ ), ce qui rejoint les données de la littérature, parce que le risque d'hépatotoxicité avec la chlorpromazine est bien établi ; une étude au Royaume-Uni montre une incidence de 0,16% de jaunisse (ictère) liée à la chlorpromazine (plus élevée chez les patients ayant plus de 70 ans, 0.3%)(67)

Les patients sous chlorpromazine (Antipsychotique typique) représentent 23,3% de la population (l'échantillon le plus grand,  $n=6$ patients).

Cette même étude univariée ne montre aucune relation significative entre la prise de l'Halopéridol (structurellement similaires aux phénothiazines) et l'apparition des perturbations de bilan hépatique, alors que les données de la littérature rapportent une fréquence d'élévation d'enzymes hépatiques de 2%(Halopéridol est associée à une élévation des tests hépatiques chez 17% des patients (2LNS) et chez 2,4% des patients (3LNS), mais un seul cas de DILI sévère a été rapporté.

Les patients sous Halopéridol (Antipsychotique typique) représentent seulement 3,3% de la population, donc on peut lier les résultats trouvés à la taille réduite d'échantillon(67).

Cette même analyse univariée nous présente une relation statistique et épidémiologique significative entre la prise d'amisulpiride (antipsychotique atypique) et les perturbations des PAL après une semaine de traitement, bien que les patients sous amisulpiride constituent un petit échantillon (3,3% de la population). Par contre aucune étude ne montre une hépatotoxicité sérieuse associée avec l'Amisulpiride et l'Aripiprazole(5).

Par contre on n'a pas pu établir une relation significative entre la prise des autres médicaments antipsychotiques (APT ou APA) et les perturbations de bilan hépatique, contrairement aux données des études suivantes :

Hummer et Al, 1997 ont trouvé que 53% des patients traités par Clozapine présentent une élévation des ALAT(5,68).

L'hépatotoxicité induite par la Clozapine a fait l'objet de rapports peu nombreux dans la littérature ; son mécanisme est encore mal élucidé et elle entraîne des anomalies biochimiques hépatiques sans importance clinique(5).

Un seul cas d'une hépatite fulminante fatale a été rapporté par Macfarlane et Al, 1997 ; et 7 cas d'une hépatite choléstatique et mixte ont été rapporté par : Schmidt et Al,1987 ; Dorata et Al, 1989 ;Kellner et Al,1993 ;Hovens et Al,1994 ; Thatcher et Al,1995 ;Worrall et Al,1995 ; Lammert et Matern,1997(5).

Tollfson et Al, 1997/ Gomez et Al, 2000 ont rapporté une élévation asymptomatique des ALAT liée à la prise d'Olanzapine et Risperidone(5,68).

Conley et Meltzer, 2000/ Gonzalez Heydrich et Al, 2003 ont confirmé que l'élévation des ALAT après traitement par Olanzapine est non dose dépendante(5,68).

Une étude double aveugle de Tollfson et Al, 1997 ont montré que 7,9% des patients traités par Olanzapine ont développé une élévation modeste des enzymes hépatiques sans signes ou symptômes d'hépatotoxicité(68).

Kumra et Al, 1997/Szigethy et Al, 1999 ont trouvé ces mêmes résultats avec les patients traités par Risperidone(5).

Plus récemment Pae et Al, 2005 ont réalisé une comparaison entre l'élévation des tests hépatiques lors du traitement par Olanzapine et Risperidone chez deux groupes de patients, alors qu'ils ont rapporté que l'élévation des tests hépatiques est plus marquée chez le groupe traité par Olanzapine (26,9%) par rapport au groupe traité par Risperidone (14,2%)(68).

Garver, 2000 a rapporté que 1% des patients traités par Quétiapine ont présenté une élévation asymptomatique des ALAT(68).

El Hajj et Al, 2004 ont rapporté un cas d'une hépatotoxicité subfulminante associée avec la prise de Quétiapine(5).

À ce jour, aucune étude n'a été réalisée dans la littérature comparant ces trois antipsychotiques atypiques (Olanzapine, Risperidone, Quétiapine) en ce qui concerne les potentiels d'hépatotoxicité(68).

Notre étude montre qu'il n'y a aucune relation entre l'âge et les perturbations de bilan hépatique, parce qu'on a inclus dans notre étude des patients âgés de 18 à 50 ans, alors que l'hépatotoxicité est liée beaucoup plus avec les âges extrêmes de la vie(69).

Notre étude montre une seule relation significative entre les perturbations des ALAT après le troisième jour de traitement et le sexe, alors que la relation entre les autres paramètres hépatiques et le sexe est non significative ; ce qui ne rejoint pas les données de la littérature parce que le sexe féminin est considéré comme un facteur de risque(61).

Il n'existe pas une relation significative entre les perturbations de bilan hépatique et les habitudes toxiques de la population (Tabac, Alcool, Drogue).

Pour les ATCD médicamenteux personnels ou familiaux de notre population, il n'existe pas de relation significative.

L'analyse univariée ne montre pas une relation significative entre l'automédication par paracétamol et les perturbations de bilan hépatique, alors que la relation est significative entre l'usage de la phytothérapie et les compliments alimentaires et l'apparition des perturbations de Bilirubine totale et PAL durant le premier mois de traitement.

Dans notre étude ; on a calculé le rapport de l'hépatotoxicité suivant certains critères biologiques :

$$R = \text{ALAT (xLNS)} / \text{phosphatase alcaline (xLNS)}$$

- Atteinte hépatocellulaire : ALAT >2 LNS et R >5
- Atteinte choléstatique : PAL > 2LNS et R <2
- Atteinte mixte : ALAT et PAL >2LNS et 2 < R < 5

En fin de cette étude, on n'a pas trouvé une hépatotoxicité vraie est liée à la prise des antipsychotiques typiques et atypiques, les 30 patients inclus dans notre étude ne présentent aucune de ces atteintes cytolytique, choléstatique ou mixte ; ce résultat est lié à la taille réduite de notre population et la durée limitée.

Cependant dans la classe des APT, c'est la chlorpromazine qui provoque beaucoup plus des perturbations du bilan hépatiques surtout les transaminases ALAT par rapport à Lévomépromazine et Halopéridol.

Dans la classe des APA c'est la risperidone qui est responsable beaucoup plus des perturbations de bilan hépatique ( plusieurs paramètres sont perturbés) par rapport à Loxapine, Olanzapine et Amisulpiride qui présentent des perturbations minimales de certains paramètres hépatiques ( seulement les PAL qui est élevé d'une façon significative pour Amisulpiride), alors que l'Aripiprazole, Clozapine, et Quetiapine ne présentent aucune perturbation dans le premier mois de traitement.

Entre autres des perturbations des bilans hépatiques surtout les transaminases ALAT ont été observées avec les antipsychotiques typiques et atypiques (chlorpromazine, levopromazine, rispéridone,) c'est la chlorpromazine qui est le plus incriminé donc les APT sont plus responsables de perturbations hépatiques que les APA.

## **Conclusion :**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la relation entre la prise d'antipsychotiques typiques et atypiques et l'apparition d'une hépatotoxicité chez les patients suivis au service de psychiatrie CHU Tlemcen, et de cibler les molécules les plus hépatotoxiques dans chaque classe thérapeutique, ainsi de comparer le lien entre la prise d'APT et APA et l'apparition des perturbations des bilans hépatiques sans hépatotoxicité vraie. Notre étude a duré six mois, durant laquelle on a suivi les patients cas par cas pendant un mois. On a trouvé que les antipsychotiques typiques ne sont pas plus hépatotoxiques par rapport aux antipsychotiques atypiques parce qu'aucune hépatotoxicité n'a été trouvée dans les deux groupes de traitement antipsychotiques typiques et atypiques, ceci est attribuable ; non seulement à la courte durée d'étude, mais aussi à un échantillon réduit non représentatif de la population.

Néanmoins, des perturbations des bilans hépatiques ont été observées avec les antipsychotiques classiques et spécialement la chlorpromazine qui peut causer une élévation significative des transaminases (ALAT) dès le troisième jour du traitement, mais aussi liées à la prise d'antipsychotiques atypiques, notamment la Risperidone qui a provoqué une élévation de plusieurs paramètres hépatiques à la fois. Alors que l'Amisulpiride est responsable d'une élévation significative et marquée des PAL après une semaine de traitement.

À long terme, ces perturbations asymptomatiques des enzymes hépatiques entraînent des atteintes hépatiques cytolytiques, choléstatique ou mixtes qui provoquent à leurs tours des pathologies hépatiques chroniques ainsi que des insuffisances hépatocellulaires sévères, voire fatales.

Il semble donc nécessaire de contrôler (autant chez les patients sous APT que chez les patients sous APA) certains paramètres hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, Bilirubine directe et totale) avant l'instauration du traitement antipsychotique.

Un suivi régulier des paramètres hépatiques est recommandé tout au long du traitement par APT et APA. Il est indispensable d'informer les patients sur l'effet de certains médicaments sur l'élévation des enzymes hépatiques : antiépileptiques, antidépresseurs, certains antibiotiques, stéroïdes hormonaux et antalgiques.

On élaborant ce modeste travail on souhaite attirer l'attention du personnel soignant médicale et paramédicale sur la nécessité d'un suivi biologique et clinique régulier, afin de prévenir les risques liés aux perturbations des enzymes hépatiques ayant pour origine la prise d'antipsychotiques.

Nos recommandations pour une meilleure tolérance hépatique sont les suivantes :

- ✓ Bilan hépatique complet avant toute instauration d'un traitement antipsychotique, pour éviter toute atteinte hépatique à la prédisposition génétique.

- ✓ Réalisation régulière d'un bilan hépatique tout au long de la durée du traitement pour la recherche des perturbations des enzymes hépatiques.
- ✓ Analyse régulière de FNS et TP à la recherche d'une éosinophilie ou un TP perturbé qui nous oriente vers l'atteinte hépatique.

En conclusion, d'autres études peuvent être proposées : par exemple une étude qui vise le rôle des associations antipsychotiques dans l'apparition d'hépatotoxicité, ou des études comparatives selon le sexe sur l'apparition de l'hépatotoxicité liée à la prise d'antipsychotique.

Nous espérons avoir contribué à l'amélioration de la qualité de vie et de la prise en charge des patients.

## **Bibliographie :**

1. Jean-Pierre Wainsten. Le LAROUSSE MEDICALE. Natalie Cornella/ Antoine Caron/ Laurance Alvado. 1113 p.
2. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 1 nov 2005;2(4):282-99.
3. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. Ther Clin Risk Manag. 29 juin 2017;13:757-77.
4. Jean-Daniel Guelfi/Frédéric Rouillon. Manuel de psychiatrie. Elsevier Masson. 785 p.
5. Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, Ozturk U, Konuk N, Atik L, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: A chart review study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 15 août 2007;31(6):1255-60.
6. Dewez N. Mise en perspective historique du concept de psychose [Internet]. ERES; 2009 [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/au-plus-pres-de-l-experience-psychotique--9782749211350-page-203.htm>
7. Universalis :rus elbinopsiD .[2019 iam 8 étic] .silasrevinU aidæpolcycnE .[tenretnI] ESOHCYSP .E /esohcysp/eidepolcycne/rf.silasrevinu.www//:ptth
8. Jean B, A B, JJ B, Jean-Pierre C, P D, M H, et al. Psychologie pathologique théorique et clinique. 11<sup>o</sup>éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012. 344 p. (Abrégés).
9. Troubles psychotiques [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/sante-mentale-maladie-mentale/troubles-psychotiques/>
10. User S. Cours - Psychiatrie - Les bouffées délirantes aiguës [Internet]. Infirmiers.com. 2009 [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/cours-psychiatrie-les-bouffees-delirantes-aigues.html>
11. Trouble psychotique bref - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles%20psychiatriques/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/trouble-psychotique-bref>
12. Weibel H, Metzger J-Y. Psychoses délirantes aiguës. Datatraitsps37-36834 [Internet]. [cité 29 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/29674>

13. Troubles schizophréniformes - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/troubles-schizophr%C3%A9niformes>
14. Blackburn et al. - Rédaction Lucie Ouellet, M.Ps..pdf [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ciuss-capitalenationale.gouv.qc.ca/sites/default/files/guide-notions-bases-maladies-mentales.pdf>
15. I.Gasman JFA. Psychiatrie de l'enfant de l'adolescent et de l'adulte. 08/2009 (2<sup>ème</sup> édition). Elsevier Masson; 446 p. (Abrégé connaissances et pratique).
16. Trouble délirant - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/trouble-d%C3%A9lirant>
17. Trouble schizoaffectif - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/trouble-schizoaffectif>
18. Les schizophrénies résistantes : définitions et conduite à tenir [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:To57k8nBC8IJ:scholar.google.com/&hl=fr&as\\_sdt=0,5](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:To57k8nBC8IJ:scholar.google.com/&hl=fr&as_sdt=0,5)
19. Masson E. Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante ». Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/26550/article/evaluation-de-la-notion-de-schizophrenie-resistant>
20. Troubles bipolaires : causes, symptômes et traitements - Santé mentale de A-Z - Institut universitaire en santé mentale Douglas [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.douglas.qc.ca/info/troubles-bipolaires>
21. Netgen. La dépression majeure avec symptômes psychotiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-171/La-depression-majeure-avec-symptomes-psychotiques>
22. Trouble psychotique induit par une substance/traitement - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/trouble-psychotique-induit-par-une-substance-traitement>

23. Bouvard M. Les troubles obsessionnels compulsifs : principes, thérapies, applications. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. févr 2007;7(37):41.
24. TOC : prise en charge pharmacologique [Internet]. Troubles obsessionnels compulsifs. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.troubles-obsessionnels-compulsifs.com/prise-en-charge/prise-en-charge-pharmacologique/>
25. Revue générale des troubles de la personnalité - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/%EF%BB%BFtroubles-de-la-personnalit%C3%A9/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-de-la-personnalit%C3%A9>
26. LES NEUROLEPTIQUES [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MQoAh0J86HwJ:https://www.adiph.org/ressources/documents-de-travail%3Ftask%3Ddownload%26file%3Dseb\\_media\\_file%26id%3D10177+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MQoAh0J86HwJ:https://www.adiph.org/ressources/documents-de-travail%3Ftask%3Ddownload%26file%3Dseb_media_file%26id%3D10177+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz)
27. Masson E. Insulinothérapie [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/4286/insulinothérapie>
28. DCEM3-Pharmaco\_Chap2-les\_neuroleptiques2011v.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap2-les\\_neuroleptiques2011v.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap2-les_neuroleptiques2011v.pdf)
29. 04 PSYCHOTROPES 12 13.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.fmpc.ac.ma/cours/Pharmacologie/04%20PSYCHOTROPES%2012%2013.pdf>
30. neuroleptiques.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.farm.ucl.ac.be/cours-pharmacologie/2006-2007/Hermans/neuroleptiques.pdf>
31. Senon - UNIVERSITE DE POITIERS FACULTE DE MEDECINE.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://senon.pagesperso-orange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf>
32. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Flammarion; (Monographie).
33. Senon P.J.L. UNIVERSITE DE POITIERS FACULTE DE MEDECINE. :27.
34. \*Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
35. Psychologies.com. Dico Psycho [Internet]. 2013 [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.psychologies.com/Dico-Psycho/Neuroleptique-a-action-prolongee-NAP>

36. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
37. MODÉCATE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-omodec01-MODECATE.html>
38. HALDOL DECANOAS - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mhaldc01-HALDOL-DECANOAS.html>
39. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques. Datatraitsps37-68273 [Internet]. 13 févr 2015 [cité 31 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/956163>
40. Pierre T. Les antipsychotiques. LAVOISIER MSP; 249 p. (Psychiatrie).
41. Calop J /Limat S/ Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson; 1192 p.
42. 2016TOU32051.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1295/1/2016TOU32051.pdf>
43. Chang A, Krygier DS, Chatur N, Yoshida EM. Clozapine-induced fatal fulminant hepatic failure: A case report. Can J Gastroenterol. mai 2009;23(5):376-8.
44. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, Grignon S, Roy M-A. Les antipsychotiques injectables à action prolongée: Avis d'experts de l'Association des médecins psychiatres du Québec. Can J Psychiatry. juin 2011;56(6):367-76.
45. d156450d9d8fab76dd88935f0903977f.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d156450d9d8fab76dd88935f0903977f.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d156450d9d8fab76dd88935f0903977f.pdf)
46. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. Surg Clin North Am. août 2010;90(4):643-53.
47. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/foie.html>
48. chap-6\_fondamentaux-pathologie-digestive\_octobre-2014.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-6\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-6_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf)
49. Foie [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2016 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=foie>

50. LE FOIE, SES PRINCIPALES FONCTIONS [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:UIMT32ceWGQJ:https://www.carabinsnicois.fr/p\\_hpb/b/download/file.php%3Fid%3D5916+&cd=18&hl=fr&ct=clnk&gl=dz](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:UIMT32ceWGQJ:https://www.carabinsnicois.fr/p_hpb/b/download/file.php%3Fid%3D5916+&cd=18&hl=fr&ct=clnk&gl=dz)
51. Corentin H. Iatrogénie et Fonctions Hépatiques. :109.
52. Lambert A, Julien B. Régénération hépatique: Deux pièces du puzzle réunies. médecine/sciences. oct 2016;32(10):839-41.
53. Enzymes hépatiques [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:8RklTxo62UEJ:www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF\\_FR/FT-Enzymes-hepatiques.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:8RklTxo62UEJ:www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF_FR/FT-Enzymes-hepatiques.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz)
54. strategie\_tests\_hepatiques.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.hug-g.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/Strategies/strategie\\_tests\\_hepatiques.pdf](https://www.hug-g.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_tests_hepatiques.pdf)
55. Pierre Valdiguié. Biochimie Clinique. 340 p. (Biologie médicale).
56. dossier\_examens\_biologie\_\_temps\_quick\_tq\_taux\_prothrombine\_tp.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: [http://www.pharmacie-decaroli.com/sites/pharmacenter.maneki-web.com/files/dossier\\_examens\\_biologie\\_\\_temps\\_quick\\_tq\\_taux\\_prothrombine\\_tp.pdf](http://www.pharmacie-decaroli.com/sites/pharmacenter.maneki-web.com/files/dossier_examens_biologie__temps_quick_tq_taux_prothrombine_tp.pdf)
57. Zoubeidi H, Rachdi I, Aydi Z, Tougorti M, Fekih Y, Daoud F, et al. Profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif des hépatites médicamenteuses : à propos de 59 observations. Rev Médecine Interne. 1 déc 2016;37:A155.
58. Larrey D. Foie, médicaments et agents chimiques. Gastroentérologie Clin Biol. déc 2009;33(12):1136-46.
59. DUMORTIER G, CABARET W, STAMATIADIS L, SABA G, BENADHIRA R, ROCAMORA J-F, et al. Tolérance hépatique des antipsychotiques atypiques. /data/revues/00137006/00280006/542/ [Internet]. 17 févr 2008 [cité 21 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/83154>
60. David S, Hamilton JP. Drug-induced Liver Injury. US Gastroenterol Hepatol Rev. 1 janv 2010;6:73-80.
61. Netgen. Psychotropes et perturbation des tests hépatiques : conduite à tenir [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-593/Psychotropes-et-perturbation-des-tests-hepatiques-conduite-a-tenir>

62. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624069307001570>
63. FT-13880.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.biolabo.fr/biolabo/pdfs/noticesFR/hemostaseFR/FT-13880.pdf>
64. Larrey D. Hépatites médicamenteuses: aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et physiopathologiques en 1995. *Rev Médecine Interne*. 1 oct 1995;16(10):752-8.
65. Mise en place et suivi d'un traitement neuroleptique en pédopsychiatrie | Cairn.info [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-la-psychiatrie-de-l-enfant-2003-1-page-209.htm>
66. ADVIA\_1800\_Chemistry\_Operators\_Guide\_-\_EN\_-\_V2.03\_DXDCM\_09008b83807f7290-1462152173393 | Booting (3.0K views) [Internet]. Scribd. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.scribd.com/doc/313324523/ADVIA-1800-Chemistry-Operators-Guide-EN-V2-03-DXDCM-09008b83807f7290-1462152173393>
67. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, Campos C, Rocha NBF, Machado S. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 6 févr 2017;8(1):26-38.
68. Ozcanli T, Erdogan A, Ozdemir S, Onen B, Ozmen M, Doksat K, et al. Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: a case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 août 2006;30(6):1163-6.
69. Gheorghiev C, Catrin E, Leduc C, Gault C. Antipsychotiques et iatrogénicité : une observation clinique entre effets secondaires et intrication psycho-organique. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 1 oct 2014;62(6):373-8.

## LES ANNEXES

### Annexe 1 : Questionnaire de l'étude

#### Questionnaire

Nom/Prénom :

Sexe : *féminin*

*masculin*

Age :

Taille :

CmPoids :

Kg

Ville :

Etat civil : *Marié*

*Célibataire*

Nombre d'enfants :

Activité professionnelle : *Actif*

*Sans profession*

Antécédents :

*Personnels :*

*Familiaux :*

*Médicaux :*

*Chirurgicaux :*

Habitudes toxiques : Drogues

Tabac

Alcools

Automédication :

Phytothérapie :

Prise des aliments alimentaires :

Motif d'hospitalisation :

Traitement prescrit :

Numéro de téléphone :

Observations cliniques :

Calendrier des prélèvements :

Jour	Date de prélèvement
Jour 1	
Jour 3	
Jour 7	
1 mois	

Résultats des paramètres hépatiques :

	ALAT	ASAT	PAL	GGT	BIL DIRECTE	BIL TOTAL
Jour 1						
Jour 3						
Jour 7						
1 mois						

Résultats des paramètres hématologiques :

	FNS	TP
Jour 1		
Jour 2		
Jour 7		
1 mois		

Résultats de la sérologie :

HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HIV	CMV	EBV	Virus de l'herpès
Positif								
Négatif								

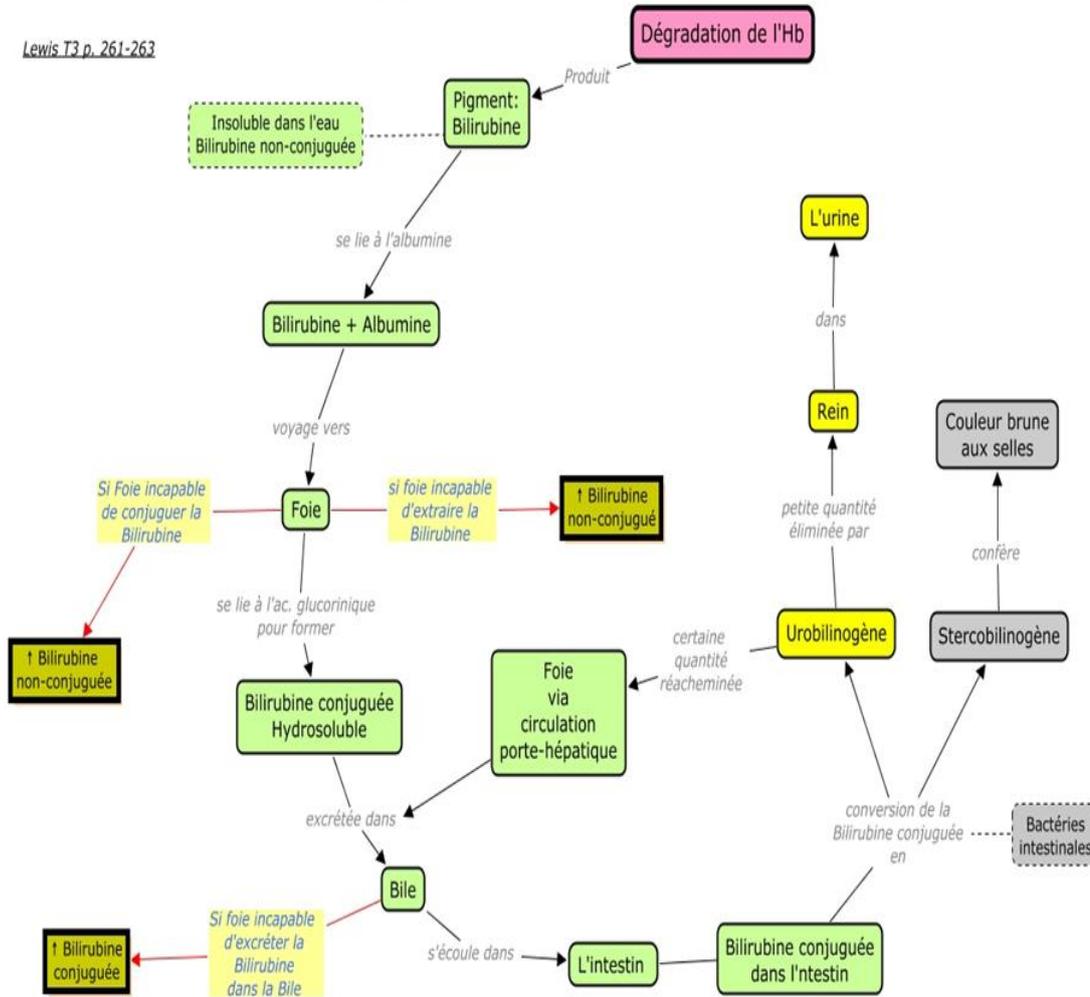
**Annexe 2 : Tableau des noms commerciaux et les formes galéniques des antipsychotiques**

DCI	NOM COMMERCIAL	FORME
Les Phénothiazines		
Chlorpromazine 1950	LARGACTIL	Cp ; solbuv ; inj
Lévomépromazine	NOZINAN	Cp ; solbuv ; inj
Pipotiazine	PIPORTIL	Cp ; solbuv ; inj
Les Thioxanthènes		
Flupenthixol	FLUANXOL	sol buv ; inj
Zuclopenthixol	CLOPIXOL	Cp ; solbuv ; inj
Les butyrophénones		
Halopéridol 1960	HALDOL	Cp ; sol buv ; inj
Pipampérone	DIPIPERON	Cp ; sol buv ;
Les benzamides		
Sulpiride	DOGMATIL	Cp ; gél ; sol buv ; inj
	SYNEDIL	Cp ; gél ; sol buv ; inj
Triapride	TIAPRIDAL	Cp ; sol buv ; inj

## ANNEXE 3 : Métabolisme de bilirubine

### Métabolisme de la Bilirubine

Lewis T3 p. 261-263



Conceptrice Marise Mercier B.Sc. Inf. Professeur Soins Infirmiers Cégep Lévis Lauzon

#### **ANNEXE 4 : Principaux médicaments responsables d'hépatite aiguë cytolytique**

Médicaments utilisés dans /en	les maladies rhumatismales, la goutte et antalgiques	Paracétamol ; piroxicam ; ibuprofène ; Naproxène ; aspirine ; dextropropoxyphène
	Neuropsychiatrie	Acide valproïque ; amitriptyline ; fluoxétine ; lamotrigine ;phénobarbital ;phénytoïne
	les maladies cardiovasculaires	Acébutolol ; amiodarone ; captopril ; vérapamil ; méthyldopa ;quinidine
	Gastroentérologie	Cimétidine ;dantrone ; ranitidine
	les maladies métaboliques et endocriniennes	Acarbose ; atorvastatine ; carbimazole ; Simvastatine
	les maladies infectieuses et parasitaires	ciprofloxacine ; clarithromycine ; érythromycine ; isoniazide ; kétoconazole
	anesthésie	Chloroforme ;thiopental

**ANNEXE 5 : Principaux médicaments responsables d'hépatite cholestatique et/ou mixte**

Médicaments utilisés dans /en	les maladies rhumatismales, la goutte et antalgiques	dextropropoxyphène, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, pénicillamine, phénylbutazone, piroxicam
	Neuropsychiatrie	Acide valproïque ; amitriptyline, carbamazépine ; iproniazide ; imipramine ; lamotrigine
	les maladies cardiovasculaires	Acénocoumarol ; amiodarone ; captopril ; dihydralazine ; diltiazem ; énalapril
	Gastroentérologie	Cimétidine ; ranitidine ; sulfasalazine
	les maladies métaboliques et endocriniennes	Atorvastatine, carbimazole, clofibrate, fénofibrate, fluvastatine, glibenclamide
	les maladies infectieuses et parasitaires	association amoxicilline-acide clavulanique, céfaléxine, céphalosporines, ciprofloxacine, chloramphénicol, clarithromycine
	Anticancéreux et immunosuppresseurs	Cisplatine, cytarabine, étoposide, fluorouracile, interleukine2, 6-mercaptopurine, mitomycine
	Stéroïdes hormonaux	Contraceptifs oraux Stéroïdes anabolisants

## **Résumé :**

Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse constituent la principale cause de mortalité liée aux médicaments et de retrait du marché, ce qui présente un risque pour les patients suivis pour pathologies psychiatriques traités par certains psychotropes et antipsychotiques, l'un des effets indésirables les plus marqués est l'apparition des perturbations de bilan hépatiques qui peuvent aboutir à une hépatotoxicité vraie nécessitant l'arrêt de traitement.

Une étude cohorte a été effectuée au niveau de CHU Tlemcen service de psychiatrie pendant une durée de six mois, dans le but d'étudier la relation entre la prise d'antipsychotiques typiques et atypiques et l'apparition d'une toxicité hépatique, en réalisant un bilan hépatique ( ASAT, ALAT, PAL, GGT, Bilirubine directe et totale) et en calculant le rapport de l'hépatotoxicité médicamenteuse.

En suivant les patients avant la prise du traitement et après trois jours, une semaine, un mois d'une prise régulière de ces antipsychotiques typiques et atypiques. Aucune hépatotoxicité n'a été démontrée dans les deux classes thérapeutiques vu la durée limitée de l'étude ainsi que le nombre réduit de l'échantillon, néanmoins une perturbation significative des bilans hépatiques et plus spécifiquement une élévation des transaminases ALAT a été observée chez les patients recevant les antipsychotiques typiques en particulier la chlorpromazine ; quant à l'échantillon recevant les antipsychotiques atypiques, on a pu observer une élévation des PAL et plus particulièrement avec l'Amisulpiride. Une surveillance clinique et biologique est nécessaire pour éviter les conséquences d'une hépatotoxicité possible à long terme.

**Mots clés :** Pathologies psychiatriques, antipsychotiques, hépatotoxicité, rapport d'hépatotoxicité, bilan hépatique.

## **Summary :**

Liver injuries linked to the use of multiple kinds of drugs are considered as one of the crucial causes of death, in addition to drugs-removal from markets. This causes a great risk for patients who are not only suffering from psychotic pathologies but also they are receiving psychotropic and antipsychotic drugs.

In this respect, one of the most marked undesirable effects is the appearance of the disturbances of hepatic assessments, which can lead to a real liver toxicity. As a result, this situation requires an urgent stop of treatment.

Therefore, a cohort study was carried out at the University Hospital of Tlemcen, in the mental health sector for a period of six months, in order to study the relationship between typical antipsychotics and atypical antipsychotics intake and the appearance of liver toxicity, in performing a liver test ( ASAT, ALAT, PAL, GGT, Direct and Total Bilirubine) and calculating the ratio of hepatotoxicity.

By following patients before taking treatment and after three days, one week, one month of regular intake of these typical and atypical antipsychotics. No hepatotoxicity has been demonstrated in both therapeutic classes whom been given the limited duration of study as well as the reduced number of the studied sample. Nevertheless a significant disturbance of hepatic balances and more specifically an elevation of transaminases (ALAT) was observed with patients receiving typical antipsychotics especially Chlorpromazine; when the sample receiving atypical antipsychotics we used to observe an elevation of PAL and more particularly with Amisulpiride. For this reason, it is necessary to intensify clinical and biological monitoring to avoid the consequences of long-term hepatotoxicity

**Keywords :** Psychotic pathologies, antipsychotics, hepatotoxicity, ratio of hepatotoxicity, liver test.

## **ملخص :**

تعد إصابات الكبد الناجمة عن تعاطي بعض أنواع الأدوية إحدى الأسباب الرئيسية للوفيات وسحب الأدوية من السوق. مما يشكل خطرا على المرضى الذين يعانون من الأمراض النفسية ويتلقون علاجاً ببعض المؤثرات العقلية أو مضادات الذهان.

الجدير بالذكر أن أحد أخطر الأعراض الجانبية هو ظهور اضطرابات في وظائف الكبد التي من الممكن أن تؤدي إلى تسمم حقيقي على مستوى الكبد، ما يجعل وقف العلاج أمراً ضرورياً.

أجريت دراسة الأثر على مستوى المستشفى الجامعي بتلمسان، بمصلحة الأمراض العقلية لمدة ستة أشهر بهدف دراسة العلاقة ما بين التداوي بمضادات الذهان التقليدية وغير التقليدية وظهور تسمم كبد، وذلك عن طريق إجراء تحاليل للمؤشرات الكبدية وحساب نسبة تسمم الكبد.

من خلال متابعة المرضى قبل أخذ العلاج ثم بعد ثلاثة أيام، أسبوع، وشهر من التداوي المنتظم بواسطة مضادات الذهان التقليدية وغير التقليدية لم نلاحظ ظهور أي تسمم كبد في كلتا الفئتين العلاجيتين نظراً إلى المدة المحدودة للدراسة بالإضافة إلى العينة الضئيلة المدروسة.

إلا أننا لاحظنا اضطرابات كبيرة للمؤشرات الكبدية، أكثر تحديدا ارتفاع نسبة الألبانينامينوتراسفيراز لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً بمضادات الذهان التقليدية خاصة الكلوربرومازين، أما بالنسبة للفئة التي تتلقى علاجاً بمضادات الذهان غير التقليدية فقد لوحظ ارتفاع كبير في نسبة الفوسفاتاز الكالين خاصة أميسولبيريد. لذا فقد بات من الضروري تكثيف المراقبة السريرية والبيولوجية لتجنب عواقب التسمم الكبدية على المدى الطويل.

**الكلمات المفتاحية:** الأمراض النفسية، مضادات الذهان، تسمم الكبد، نسبة تسمم الكبد، تحاليل المؤشرات الكبدية.